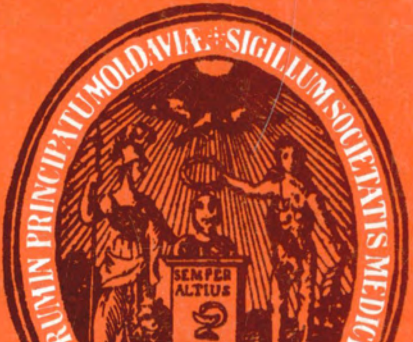
VOL. 107
IANUARIE - MARTIE
2003
ISSN: 0048-7848
Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

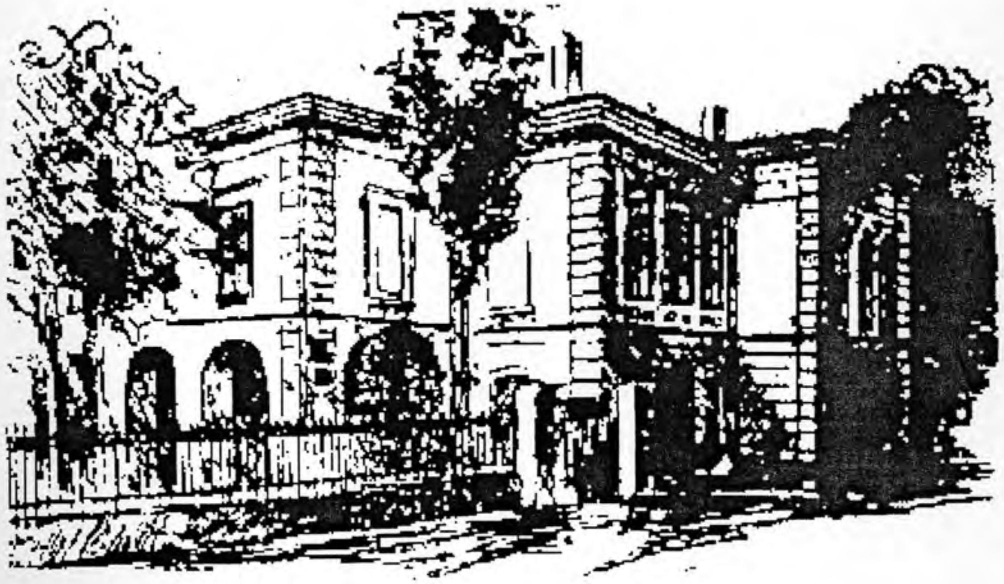
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI



Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian Laurenţiu INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI,
Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE, Cristina Gabriela Tuchiluş,
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 107/2003, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI
REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA : IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980
Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu : O capodoperă a profesorului Grigore T. Popa 7

ACTUALITĂŢI

Irina Draga Căruntu : Microscopic Morphometry - A Modern approach 9
Anca Trifan, C. Stanciu : Hepatita cronică virală B 19
E.V. Gorduza, Ortansa Stoica, M. Covic : Importanţa factorilor genetici în patogenia sterilităţii umane centrale (hipotalamică şi hipofizară) 28
R. Artenie, Anca Artenie, Didona Ungureanu, I. Haulică, A. Cosovanu : Remodelarea miocardică (I) 35
Roxana-Georgiana Tauşer, Ortansa Stoica : Oligonucleotide antisens cu activitate farmacologică 40
Manuela Ciocoiu, Veronica Colev-Luca, Magda Bădescu : Tulburări endocrino-metabolice în stresul cronic 46
Cristina Cijevschi Prelipcean, Carmen Ştefănescu, Cătălina Mihai, V.L. Drug, R. Constantinescu : Steatohepatita nonalcoolică şi alcoolică 51

ARTICOLE ORIGINALE

Oana Gabriela Stanciu, Anca Trifan, C. Sfarti, Camelia Cojocariu, C. Stanciu : *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Diabetes Mellitus 59
Didona Ungureanu, Cristiana Filip, Anca Artenie, R. Artenie : Evaluation of Simvastatin Antioxidant Effects 66
F. Mitu, Magda Mitu, Elena Livadariu, G.I. Pandele : Particularităţi clinico-funcţionale ale disfuncţiei cardiace la vârstnici 72
Silvia Mătăsaru, Maria Crupa, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie : Anomalii de poziţie ale inimii la copii. O analiză pe 1039 cazuri 78
Georgiana Russu, A.G. Dimitriu, N. Nistor, O. Brumariu, Cristina Jităreanu : Particularităţi ale funcţiei ale ventriculului stâng la copii cu insuficienţă renală cronică 86
A. Covic, D.J.A. Goldsmith, P. Gusbeth-Tatomir, Anca Seica, S. Jayawardene, M. Agharazii, B. Afzali : What Added Value Does Ambulatory Blood Pressure Monitoring Bring to the Management of Post Renal Transplantation Hypertension? 89
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu : Analiza unor aspecte clinice ale valvulopatiilor degenerative întâlnite în practica medicală 98
Gh. Petrescu, B. Gurzu, Simona Mihaela Slătineanu, M. Costuleanu, Natalia Costuleanu : Interacţiuni ale Angiotensinei-(1-7) cu Angiotensina II la nivelul venei porte izolate de şobolan 102
Silvia Chiriac, Corina Dima Cozma, Oltiţa Jerca, G.I. Pandele : Efectele antrenamentului fizic la hipertensivii cu tulburări de glicoreglare 108
Adorata Elena Coman, Rodica Petrovanu, Georgeta Palel, Cynthia Petrovanu, A. Bogdan, C. Codrescu, A. Nisioiu, R. Romanescu : Prevalenţa obezităţii în judeţul Iaşi 113
Georgeta Palel, Adorata Elena Coman, Cynthia Petrovanu, Didona Ungureanu : Rolul dislipidemiilor medii ca factor de risc cardiovascular 121
Daciana Brănişteanu, Zenaida Petrescu, Carmen Elena Cotrutz, C. Cotrutz, Gioconda Dobrescu : Contribuţii la studiul electronomicroscopic privind etiopatogenia acneei vulgare 125

D. Baltag, B. Ignat, Oana-Zonia Manole : Efectele secundare ale tratamentului cronic cu preparate de levodopa în boala Parkinson 131
Georgeta Diaconu, M. Burlea, Ioana Grigore, Mariana Frasin : Epilepsia în diferite forme de paralizie cerebrală 136
T. Stamate, A.R. Budurcă, Oana Hermeziu : Reconstrucţia mâinii prin transfer liber microchirurgical de degete de la picior 140
Cr. Lupaşcu, E. Târcoveanu, C. Bradea, D. Lăzescu, Ana-Maria Dascălu, C. Lupaşcu : Tratamentul minim invaziv al afecţiunilor chirurgicale ale anexelor 148
C. Novac, C. Pricop, C. Costache, Irina Negru, D. Negru, I. Tomac, C. Ristescu, Veronica Tănase, Cristina Bîrleanu : Protezarea ureterului după ureteroscopia retrogradă. Experienţa Clinicii Urologice Iaşi 153
C. Pricop, C. Novac, Irina Negru, D. Negru, I. Tomac : Litiaza caliceală. Ce am învăţat în 10 ani de litotriţie extracorporeală? 157
Doina Azoicăi, Doina Carmen Corcaci, C. Mitrofan, A. Ivan : Riscul creşterii incidenţei infecţiilor nosocomiale într-un serviciu de chirurgie. Studiu caz-control 163
Elena Mihaela Cărăuşu, L.L. Indrei, Mariana Voitcu, Olimpia Macovei : Fertilitatea populaţiei feminine în perioada de tranziţie 173
Cristiana Filip, Didona Ungureanu, Nastasia Gheorghiţă, N. Ghitler, G. Mocanu, M. Nechifor : Hypolipidemic Effect of a Drug Conataining Nicotinic Acid in Rats. Correlation with Plasmatic Level 179
Cornelia Mircea, Luminiţa Agoroaei, Elena Butnaru, Daniela Ilicenko, Maria Proca : Influenţa fumatului asupra malonaldehidei şi a grupărilor sulfhidril libere plasmatice 184
Florenţa Gherase, A. Spac, V. Dorneanu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu : Cercetarea farmacognostică a unor specii de Achillea. Nota I. Analiza uleiurilor volatile 188
D. Lupaşcu, Cătălina-Elena lupuşoru, Gh. Dănilă, Cristina Ghiciuc, C. Diaconu, Ioana Antonesei : Cercetări în seria derivaţilor de semisinteză ai rutozidului. Sinteza şi proprietăţile farmaco-toxicologice ale unor noi derivaţi morfolinici şi piperidinici 192

CAZURI CLINICE

Cr. Bulat, A. Grigorovici, D. Timofte, L. Bîşcă, S. Doniga, Mihaela Damian : Hemoragie digestivă superioară prin ulcer peptic pe grefon gastric intratoracic, perforat în atriul stâng 197
D. Negru, V. Fotea, R. Reuţ, Irina Jari, Şt. Georgescu, C. Daniil : Neoplasm cefalo-pancreatic de mici dimensiuni operabil. Demonstrarea utilităţii IRM/MRCP 200
Iolanda Elena Blidaru, D. Aursulesei, Mihaela Iordache, N. Cocoş, O. Sandu : Sindromul HELLP - Formă gravă a hipertensiunii induse de sarcină 204
Carmen Grigoriu, Doina Butcovan, V. Astărăstoae, Gh. Scripcaru : Cardiomiopatia hipertrofică - cauză de moarte subită 208
G. Stătescu : Asupra unui caz de peritonită acută secundară neglijată 212

TEHNICI ŞI METODE

M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire : Determinarea spectrofotometrică a ranitidinei în vizibil 214
Nela Bibire, Gladiola Ţântaru, V. Dorneanu, Maria Stan, M. Apostu : Electrod membrană-selectiv pentru determinarea cantitativă a atropinei 218
Gladiola Ţântaru, Nela Bibire, V. Dorneanu, Maria Stan : Determinarea spectrofotometrică a Mg (II) folosind ca reactiv o bază Schiff tip ONNO 223

DIN ISTORIA MEDICINII

Veronica Colev-Luca, Veronica Mocanu : Din tradiţia diabetologiei experimentale la Iaşi 227

TEZE DE DOCTORAT 232

IN MEMORIAM

Prof. dr. Valeriu Rugină 237

***

Noutăţi : 18, 27, 39, 50, 58, 71, 77, 85, 101, 112, 124, 135, 139, 152, 156, 178, 191, 207, 211, 217, 222, 231

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : A Masterpiece of Professor Grigore T. Popa 7

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Irina Draga Căruntu : Microscopic Morphometry - A Modern approach 9
Anca Trifan, C. Stanciu : Chronic Hepatitis B Virus Infection 19
E.V. Gorduza, Ortansa Stoica, M. Covic : The Importance of Genetic Factors in Pathogenesis of Central Human Infertility (Hypothalamic and Pituitary) 28
R. Artenie, Anca Artenie, Didona Ungureanu, I. Haulică, A. Cosovanu : Myocardial Remodeling (I) 35
Roxana-Georgiana Tauşer, Ortansa Stoica : Antisense Oligonucleotides as Therapeutic Candidates 40
Manuela Ciocoiu, Veronica Colev-Luca, Magda Bădescu : Endocrine-metabolic Disturbances in Chronic Stress 46
Cristina Cijevschi Prelipcean, Carmen Ştefănescu, Cătălina Mihai, V.L. Drug, R. Constantinescu : Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Steatohepatitis 51

ORIGINAL PAPERS

Oana Gabriela Stanciu, Anca Trifan, C. Sfarti, Camelia Cojocariu, C. Stanciu : Helicobacter pylori Infection in Patients with Diabetes Mellitus 59
Didona Ungureanu, Cristiana Filip, Anca Artenie, R. Artenie : Evaluation of Simvastatin Antioxidant Effects 66
F. Mitu, Magda Mitu, Elena Livadariu, G.I. Pandele : Clinical and Functional Features of the Left Ventricular Dysfunction at the Elderly 72
Silvia Mătăsaru, Maria Crupa, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie : Abnormal Positions of the Heart. An Analysis on 1039 Cases 78
Georgiana Russu, A.G. Dimitriu, N. Nistor, O. Brumariu, Cristina Jităreanu : Aspects of Cardiac Function in Children with Chronic Renal Failure 86
A. Covic, D.J.A. Goldsmith, P. Gusbeth-Tatomir, Anca Seica, S. Jayawardene, M. Agharazii, B. Afzali : What Added Value Does Ambulatory Blood Pressure Monitoring Bring to the Management of Post Renal Transplantation Hypertension? 89
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu : Analysis of Some Clinical Aspects of the Degenerative Valvular Heart Diseases in Medical Practice 98
Gh. Petrescu, B. Gurzu, Simona Mihaela Slătineanu, M. Costuleanu, Natalia Costuleanu : Interactions Between Angiotensin-(1-7) and Angiotensin II in Isolated Rat Portal Vein 102
Silvia Chiriac, Corina Dima Cozma, Oltiţa Jerca, G.I. Pandele : The Effects of Physical Training on Hypertensive Patients with Glycoregulation Disorder 108
Adorata Elena Coman, Rodica Petrovanu, Georgeta Palel, Cynthia Petrovanu, A. Bogdan, C. Codrescu, A. Nisioiu, R. Romanescu : Obesity Prevalence in Iaşi County 113
Georgeta Palel, Adorata Elena Coman, Cynthia Petrovanu, Didona Ungureanu : Importance of Medium Dyslipidemias Determining the Cardio-vascular Risk Factor 121
Daciana Brănişteanu, Zenaida Petrescu, Carmen Elena Cotrutz, C. Cotrutz, Gioconda Dobrescu : Contributions to the Electronomicroscopic Study Regarding the Etiology and the Pathogenesis of Acne Vulgaris 125

D. Baltag, B. Ignat, Oana-Zonia Manole: Secondary Effects of Chronic Treatment with Levodopa in Parkinson Disease 131
Georgeta Diaconu, M. Burlea, Ioana Grigore, Mariana Frasin: Epilepsy in Different Types of Cerebral Palsy 136
T. Stamate, A.R. Budurcă, Oana Hermeziu: Hand Reconstruction by Microsurgical Free Toe Transfer 140
Cr. Lupaşcu, E. Târcoveanu, C. Bradea, D. Lăzescu, Ana-Maria Dascălu, C. Lupaşcu: Minimal Invasive Treatment of the Adnexial Surgical Pathology 148
C. Novac, C. Pricop, C. Costache, Irina Negru, D. Negru, I. Tomac, C. Ristescu, Veronica Tănase, Cristina Bîrleanu: Ureteral Stenting After Retrograde Ureteroscopy. Experience of Iaşi Urological Department 153
C. Pricop, C. Novac, Irina Negru, D. Negru, I. Tomac: Caliceal Stones. What Did We Learned after 10 Years of ESWL? 157
Doina Azoicăi, Doina Carmen Corcaci, C. Mitrofan, A. Ivan: The Risk of Increased Incidence of the Nosocomial Infections in a Surgical Clinic. Case-Control Study 163
Elena Mihaela Cărăuşu, L.L. Indrei, Mariana Voitcu, Olimpia Macovei: Woman Fertility in Transition Period 173
Cristiana Filip, Didona Ungureanu, Nastasia Gheorghiţă, N. Ghitler, G. Mocanu, M. Nechifor: Hypolipidemic Effect of a Drug Containing Nicotinic Acid in Rats. Correlation with Plasmatic Level 179
Cornelia Mircea, Luminiţa Agoroaei, Elena Butnaru, Daniela Ilicenko, Maria Proca: Malondialdehyde and Free Thiol Groups from Smokers Plasma 184
Florenţa Gherase, A. Spac, V. Dorneanu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu: Pharmacognostic Research of Some Species of Achillea. Note I. Volatile Oil Analysis 188
D. Lupaşcu, Cătălina-Elena lupuşoru, Gh. Dănilă, Cristina Ghiciuc, C. Diaconu, Ioana Antonesei: Research Concerning Rutin Semisynthetic Derivatives. Synthesis and Pharmaco-toxicological Properties of Some New Morpholine and Piperidine Derivatives 192

CASE REPORTS

Cr. Bulat, A. Grigorovici, D. Timofte, L. Bîşcă, S. Doniga, Mihaela Damian: Upper GI Bleeding from a perforated Gastric Ulcer into Left Atrium after Oesophageal Resection and Gastric Replacement of the Oesophagus 197
D. Negru, V. Fotea, R. Reuţ, Irina Jari, Şt. Georgescu, C. Daniil: Small Dimension Cephalic Pancreatic Cancer. Demonstration of IRM/MRCP Usefulness 200
Iolanda Elena Blidaru, D. Aursulesei, Mihaela Iordache, N. Cocoş, O. Sandu: HELLP Syndrome - A Severe Forma of Pregnancy Induced Hypertension 204
Carmen Grigoriu, Doina Butcovan, V. Astărăstoae, Gh. Scripcaru: Hypertrophic Cardiomyopathy - Cause of Sudden Death 208
G. Stătescu: A Report of a Generalized Secondary Peritonitis 212

TEHNIQUES AND METHODS

M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire: VIS Spectrophotometric Assay of Ranitidine 214
Nela Bibire, Gladiola Ţântaru, V. Dorneanu, Maria Stan, M. Apostu: Membrane-selective Electrode for Atropine Assay 218
Gladiola Ţântaru, Nela Bibire, V. Dorneanu, Maria Stan: Schiff Base Type ONNO. Spectrophotometric Determination of Magnezium 223

FROM THE HISTORY OF MEDICINE

Veronica Colev-Luca, Veronica Mocanu: The History of Experimental Diabetes in Iaşi 227

PH.D. THESIS 232

IN MEMORIAM

Prof. dr. Valeriu Rugină 237

***

News: 18, 27, 39, 50, 58, 71, 77, 85, 101, 112, 124, 135, 139, 152, 156, 178, 191, 207, 211, 217, 222, 231

EDITORIAL

O CAPODOPERĂ A PROFESORULUI GRIGORE T. POPA

Recent a apărut la *Editura Viaţa Medicală Românească* din *Bucureşti*, **„Reforma spiritului"**, o carte fundamentală a culturii româneşti, pe care profesorul *Gr.T. Popa* a început să o scrie când încă se mai afla *la Facultatea de Medicină* din *Iaşi*. Oraşul nostru a fost mediul cel mai propice în care *Gr.T. Popa* şi-a exprimat deopotrivă cu excepţionalele calităţi de cercetător, capacitatea de om de cultură. Un om de cultură a cărui operă principală de mare cuprindere, ştiinţifică şi filosofică apare abia acum, întreagă, neamputată de cenzură, în ediţie princeps. Este un moment important în restituirea operei lui *Gr.T. Popa* care, aşa cum scria *C.D. Zeletin „a întruchipat spiritul eroic în cultura română şi în viaţa medicală universitară şi academică"*.

Cartea a apărut prin efortul *Prof. dr. Petre Popescu-Gogan* şi al colaboratoarei sale, d-na *Claudia Voiculescu*, cărora, fiul profesorului, d-nul *dr. Grigore Gr. Popa* le-a încredinţat misiunea pregătirii şi publicării **„Reformei spiritului"**. De menţionat că efortul financiar pentru tipărirea tratatului, la 60 de ani de la elaborarea sa, a fost susţinut de urmaşii autorului: *dr. Grigore Gr. Popa*, fiu, *prof. Dumitru Radu Popa*, nepot de fiu, şi *Catrinel D.R. Popa*, nepoată prin alianţă. La editare a acordat sprijin *Ministerul Educaţiei şi Cercetării*. Trebuie remarcate, de asemenea, solicitudinea şi operativitatea probate de *dr. Mihail Mihailide*, directorul *Editurii Viaţa Medicală Românească*.

Cartea apare alcătuită din trei capitole, întitulate A. *„Principii de educaţie şi învăţământ"*, B. *„Ştiinţa ca bază de premenire a omului"* şi C. *„Tensiunea nervoasă şi boala secolului"*. Într-o extrem de interesantă postfaţă, *dr. Grigore Gr. Popa* face o serie de precizări, numai de domnia sa ştiute, ca fiu al autorului şi confident, şi ca posesor al manuscriselor sale şi, totodată, martor prezent la expunerea celor trei părţi ale studiului, în *Aula Academiei Române*. *Gr. T. Popa* a prezentat la 13 iunie 1941, la *Bucureşti*, când mai lucra încă la *Iaşi*, întâiul memoriu ştiinţific din **„Reforma spiritului"**. Atmosfera din aulă era entuziastă, progermanii fiind relativ puţini. După expunerea părţii a II-a, la data de 14 ianuarie 1944, entuziasmul a fost mai mic, deoarece în *Academie* se simţea atmosfera favorabilă *Mareşalului Antonescu*, iar academicienii aflaţi în aulă, deşi împărtăşeau ideile expuse, s-au abţinut din prudenţă să se manifeste. În fine, partea a III-a a fost expusă la data de 14 martie 1947, în plin regim *Petru Groza*, cu ţara ocupată de trupele sovietice. În aceste condiţii Profesorul *Gr.T. Popa*, prin conştiinţa sa exemplară, a ales adevărul, spunând: *"**Naziştii** declarau în afară de lege părerile democratice şi învăţau tineretul lor să le urască şi să le extermine; ei au căutat să epureze ideile şi să îndepărteze opoziţia. **La fel comuniştii** vânează cu poliţia ideile care nu le plac şi vor exterminarea opoziţiei, propagând ura şi violenţa contra oricărei alte credinţe, în afară de cea proprie"* (**„Reforma spiritului"**, p. 261). Cum a reacţionat auditoriul? *„Atmosfera a fost mormântală*, mărturiseşte Grigore Gr. Popa. *Academicienii, timoraţi şi îngrijoraţi se îmbulzeau la ieşire, ferindu-se să felicite sau să comenteze; dar prof. Ştefan S. Nicolau (inframicrobiologul), prieten cu tatăl meu, s-a arătat chiar indignat, spunând cu glas tare ca să fie auzit de observatori: «Mais il est* *fou. Il a perdu son esprit de conservation». Să se remarce că nu e «instinct de conservation», fiindcă studiul privea tocmai acest «esprit» pe care tatăl meu încerca să-l reformeze"* (citat din dr. Grigore Gr. Popa, în „**Reforma spiritului**", p. 280).

Peste o lună, la 15 aprilie 1947, profesorul *Gr. T. Popa* a expus conferinţa la *Ateneul Român „Morala creştină şi timpurile actuale. Mai este posibilă credinţa în învăţătura lui Iisus Christos ?"*. Cu acest prilej, marele savant a spus, printre altele: *„Lenin, Mussolini şi Hitler, fiecare în felul său a exercitat o dictatură"*.

După cele două conferinţe a urmat reacţia brutală a autorităţilor, profesorul *Grigore T. Popa* fiind înlocuit din funcţia de decan al *Facultăţii de Medicină* şi apoi scos de la catedră fără nici un drept salarial. S-a încercat arestarea sa, dar a fost apărat de studenţi. În continuare a fost nevoit să se ascundă pe la diverşi prieteni şi, neavând nici o posibilitate să se îngrijească, de boala de care suferea, hipertensiune arterială şi scleroză renală, a încetat din viaţă la 18 iulie 1948. Cu o lună înainte de moartea sa, la 9 iunie 1948 i s-a retras calitatea de membru al *Academiei Române*, o dată cu suprimarea întregii *Academii*, şi înfiinţarea alteia noi, conform cu deziderRatele regimului comunist. În perioada dictaturii comuniste, deşi au apărut câteva articole prin care s-a încercat reintroducerea lui *Gr.T. Popa* în circuitul culturii, publicarea operei sale a fost obstrucţionată.

Acum, avem şansa să citim „**Reforma spiritului**", întreagă aşa cum a scris-o marele profesor şi om de ştiinţă. Pentru că, deşi unii dintre noi am avut prilejul să zăbovim asupra primelor două părţi ale studiului, ca extrase din *Analele Academiei Române, „Memoriile Secţiei Ştiinţifice"* în anii 1944 şi 1945, acestea au apărut masiv cenzurate. Pentru orice medic din comunitatea medicală ieşeană întâlnirea cu capodopera profesorului *Gr. T. Popa* este un moment de înălţare spirituală, atât de necesară acum, când încercăm să reconstituim ceva din ceea ce a reprezentat o perioadă remarcabilă din viaţa şcolii medicale ieşene. Cartea este extrem de densă în idei, scrisă din convingerea autorului pentru imperativul libertăţii spiritului: *„Spiritul trebuie să se mişte liber în tot ce este investigaţie şi în tot ce este combinaţie de idei"*. Această carte nu se citeşte, se studiază şi cu cât concentrarea şi eforturile sunt mai mari, cu atât satisfacţiile sunt pe măsură. Multe dintre ideile profesorului sunt de mare actualitate. Iată, în continuare, doar două exemple. Primul: *Gr. T. Popa* afirmă că societatea poate fi corect guvernată, cu condiţia ca atât ea cât şi liderii săi să fie corecţi instruiţi şi frumos educaţi, pe baza unui învăţământ având drept model legile biologicului, iar drept mijloc ştiinţa. Al doilea: existenţa umană nu trebuie să se desfăşoare sub imperiul verbului *„a avea"*, ci ea trebuie menită spiritualităţii prin *„a şti"* pentru *„a fi"*.

Cartea conţine şi un extrem de util capitol *„Grigore T. Popa - Viaţa şi opera" (O cronologie adnotată - 1892-2002)*. O serie de fotografii mai puţin cunoscute ale profesorului, precum şi faptul că în primele pagini ale cărţii se află imaginile *Facultăţii de Medicină din Iaşi şi Institutului de Anatomie* ne aduc aminte că aici, în perimetrul şcolii medicale ieşene, *Gr.T. Popa* a trăit anii consacrării definitive, poate cei mai fericiţi din exemplara sa viaţă. Dacă prin descoperirile sale *Gr.T. Popa* este unul dintre fondatorii neuroendocrinologiei, prin opera sa scrisă ne-a lăsat un mesaj pe care trebuie să îl preţuim.

Prof. dr. Valeriu RUSU
Redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

ACTUALITĂŢI

MICROSCOPIC MORPHOMETRY - A MODERN APPROACH

Irina-Draga Căruntu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Histologie

MICROSCOPIC MORPHOMETRY - A MODERN APPROACH (Abstract): Objectives: The aim of this paper is to give a brief presentation of the recent trends in histologic and histopathologic computerized morphometry, based on the personal experience in exploiting modern software environments and illustrated by a relevant case study. Through its goal, overall conception and direct involvement in diagnosis, the work belongs to the currently emerging researches on analytical and quantitative histology. **Material and methods**: The proposed methodology for the automatic extraction of quantitative features is applied to an endometrial adenocarcinoma and is implemented as a procedure, called ADK, running on ZeissKS400 platform. The description of the ADK procedure, as a detailed flowchart, is preceded by an overview of the KS400 resources for biomedical domain, compared to the main characteristics of other three well-known software packages for digital image processing. **Results and Discussions**: The results are formulated in terms of the numerical information provided by the exploitation of ADK procedure, referring to the 2-D and 3-D (stereological) evaluation of tumorous versus stromal areas and volumes, respectively. Procedure ADK also performed measurements for the nuclei corresponding to the stromal and tumorous zones, respectively, in order to calculate the percentage of nuclei inside these zones. The discussions focus on the interpretation of the measurement results, as factors for the prognostic assessment. **Conclusions**: The computer-aided morphometric investigations open perspectives for operating with more expressive criteria in pathology diagnosis, resulting from the possibility to quantify, at the pixel level, features of interest which in classical approaches are subject to rough approximations. **Key words**: COMPUTER-AIDED MORPHOMETRY, KS400, ADENOCARCINOMA

Microscopic morphology is mainly a colorful visual science, because the pathologists use extensively their vision for diagnostic purposes and depend on their eyes, responsible for over 90% of the work (1). Thus, the interpretation of the images that define a microscopic specimen is an eminently qualitative and comparative process. However, we cannot underestimate the quantitative assessment of images. The extraction and the quantitative evaluation of the features characterizing the structures in a histologic or pathologic image can be used both in the diagnostic and scientific research activity (4).

The current paper briefly presents the evolution of the morphometric methods and introduces the concept of digital image processing, where the quantitative analysis represents the final stage. The facilities offered by several software in the medical domain are shortly described, and, as an example, a quantitative analysis application is described for a case of endometrial adenocarcinoma.

THE EVOLUTION OF THE MORPHOMETRY METHODS

Morphometry was defined by Weibel (18) as the quantitative description of a

structure and includes two principal methods: planimetry and stereology. Planimetry (2-D morphometry) refers to the measurement of the geometric features corresponding to 2-D images. Stereology (19) is the procedure of extracting 3-dimensional information from measurements on 2-dimensional images. Nevertheless, in many practical situations, the planimetry analysis offers to the pathologist enough data for a quantitative appreciation of the microscopic specimen, thus the stereologic approach becoming unnecessary.

Nowadays, two distinct categories of techniques can be differentiated, namely: classic morphometry and modern morphometry. In the classic manner, the measurements are designed and performed by a human observer, who at the end renders the numerical results; it is based on counting test-grids.

The methodology of the classic morphometry has gone through important changes in the last decade, due to the facilities supplied by the development of the computer technologies, which is able to ensure more refined and, implicitly, more valuable measurements. Therefore, the modern and precise investigation of the cell and tissue quantitative features is performed via computer-assisted morphometry.

By referring to the precision of the measurements, in computer-assisted morphometry we can distinguish two classes of methods:

1. The first class applies the principles of the classic morphometry, but the test-grids are automatically superposed over the digital images, and the quantification is also automatically achieved, by the computer; the human observer intervenes only in the delineation of the interest structures (14, 16). The precision of such measurements is given by the precision of the grid.

2. The second class applies a complex methodology, generically called "digital image processing" or "computer-assisted (-aided) image processing". This method requires a sequence of steps concluded with the quantitative analysis.

HIGH PRECISION COMPUTER-ASSISTED MORPHOMETRY

In the modern software environments, the measurements cannot be achieved directly on the initial image (of an analog nature). This image must be subject to several changes in order to eliminate the redundant information, without altering the features of the interest structures. Each of these changes results from the achievement of some operations on a current work image. The whole sequence of such operations, starting from the initial (source) image and ending with the final image (which allows the extraction of the numerical information through the measurement), is globally referred to as digital image processing.

Despite the multiple facilities provided by modern software environments, the concrete development of an application for quantitative analysis, as simple as it may be, is impossible without an elementary background in computerized image processing. Consequently, a user from a biomedical field must be familiarized with the fundamental concepts and methods, such as: the manipulation of the digital images, the enhancement procedures, the segmentation and binary operations.

Respecting the step sequence of the digital processing is crucial for the validity of the results obtained by the measurement. At the time of the measurement (which represents the final step of the sequence), there does not exist any external control instrument to guarantee that the features being measured are the actual interest features from the initial image. Hence, the numerical image processing must be carefully managed by a user with a two-fold competence: in the morphologic microscopy and in the computer-assisted image analysis.

The accuracy of the measurements is indisputably higher than the one given by the Weibel grids, as a direct result of the operating mode at the pixel level (the basic unit of a digital image).

In order to accumulate supplementary theoretical and practical support, the reader can consult numerous references, from which we indicate only those considered as most important in the computer vision literature (1,6,12,13,14,15).

ON THE FACILITIES OFFERED BY SEVERAL SOFTWARE IN THE MEDICAL DOMAIN

The software environments dedicated to image processing have known an alert development in the mid '90's due to the involvement of several prestigious companies in the elaboration of professional platforms, envisaging potential users from various fields, including the biomedical domain (e.g. Zeiss KS400 (9), OPTIMAS (10), IMAGIC-5 (7), NIH Image (11), Image Processing Toolbox for MATLAB (17)). Although each of these platforms has its own individuality (meaning the overall architecture, graphic user interface, programming language etc), they emerged from the common theoretical framework of digital image processing. In the remainder of this section we give a comparative presentation of the main features for some of the widespread platforms. The first subsection is entirely devoted to Zeiss KS400 (8), whereas the second one creates a global picture encompassing NIH Image, IMAGIC-5 and Image Processing Toolbox for MATLAB. The focus placed on Zeiss KS400 is motivated by the fact that the illustrative example in section 4 relies on a measurement procedure implemented in KS400, running at the Department of Histology, U.M.F. "Gr.T. Popa" Iaşi (licence number 0400183). Besides it availability, we prefer the usage of KS400 because of the simplicity in developing and testing user functions in two different manners described below (at the end of the subsection 3.1), that, complementing each other, increase the flexibility of code-writing.

1. Using KS400 – Brief Overview

The software KS400 presents a graphic interface, which ensures the dialogue with the user through a Main Window equipped with suitable menus for the analysis and processing of the images. The following terminology is used for referring to the visual information, essential for the measurements: *images* (digitized photographs or camera aspects, and the results of their processing) and *graphic representations* (drawings made by the user in a virtual plane called "graphics plane"). The measurements performed in order to obtain numerical information are based on standard concepts belonging to the theory and practice of image processing, as follows: *field*, *region* (within a field), *point* (within a region), *drawing* (based on a region). In a quantitative manner, each of these concepts, at its turn, can be characterized through several *features/properties* of geometric, densitometric and color nature. As a fundamental principle for the use of the measurement results, these can be accessed through a (some) database(s), specific for each application. The data are written into the database(s) by the measurement functions of the system and they are extracted by functions for data visualization, in the form of tables and graphics.

KS400 operates with two types of software entities: *files* and *working windows*. The following brief review of the *menus* (associated with the Main Window) focuses only on those *functions* that present a certain interest for the biomedical investigations. The parameters of the provided functions can be set through some dialog boxes opened by these menus:

Image - elementary functions for the manipulation of the image files and of the windows that contain images ;

Graphic - functions that allow drawing in the graphics plane ; its usage entails the overlapping with an image, so that the drawing can be correlated with the actual elements of the image ;

Enhance - functions which allow the user to modify the quality of the images ;

Morphology - functions designed for the processing of gray value images ;

Segment - functions for threshold defining and segmentation ;

Binary - functions for processing black and white (binary) images ;

Measure - functions that allow setting the objectives and the conditions for the measurements and the performance of the measurement ;

Evaluate - functions for displaying the quantitative information acquired by measurements ;

Data - functions allowing the creation and the exploitation of a database that contains the numerical information of the measurement.

The exploitation of KS400 in high complexity applications implies the efficient usage of the KLIC language (Kontron Elektronik Language for Image Computing) which operates as an interpreter (line by line execution, without distinct compilation and link phases). KLIC includes the arithmetic and logical operators, the usual mathematics functions, and the typical control structures *if*, *while* and *for*. To each function in the menus described above corresponds a specific instruction (a reserved word in KLIC) with a predefined syntax, which sequences the parameters that, in the interactive mode, are selected through the dialog box. This facility makes the complete writing of a macro possible only by using dialog boxes. The program units (functions) written by the user in KLIC are usually named macros. Experience and programming skills in KLIC make it possible to write the instructions directly, without using the dialog boxes. This represents the professional attitude in the exploitation of this software.

This presentation was made with the permission of Carl Zeiss Instruments, România.

2. Other software environments

The three software products described below provide similar facilities as KS400 but, as expected, the concrete implementation differs from one to another. Globally, they reflect the state of art for image processing programs.

NIH Image

NIH Image is a public domain image processing and analysis program developed at the U.S. National Institutes of Health and available on the Internet (11).

The standard image processing functions are available by means of menus or are directly associated with several windows, such as Image window (image manipulation), Tools window (image selection and measurements), Text window (macro editing), Map window (image enhancement and segmentation), Results window (displays the numerical data obtained through the measurement), and Plot window (displays density profile and calibration plots).

The exploitation of NIH Image in high complexity applications implies the efficient usage of a Pascal-like macro programming language that allows users to customize and automate repetitive and frequent tasks.

IMAGIC-5

IMAGIC-5 is a high-end environment for the analysis of biomedical images which, for the microscopic morphology field can process images from electron, light and raster-tunnelling microscopes and can perform morphometric analysis and 3-D processing and reconstruction. The IMAGIC-5 contains many standard image processing functions and excels in specific directions, such as : mixed radix Fourier transforms, cross correlation alignment algorithms, multivariate statistical analysis, pattern recognition, automatic classification etc.

Image Processing Toolbox for MATLAB

This software is organized in accordance with the principles of the MathWorks products as a collection of functions running under MATLAB and called "Toolbox". The discussed software constitutes one of the more than 20 specialized toolboxes accompanying the MATLAB kernel and is exclusively dedicated to image processing. By the versatility of its functions, referring to image manipulation, image conversion, image enhancement and analysis, image statistics, morphological operations, filtering and transforms, The Image Processing Toolbox can cover a wide range of applications. Its effectiveness in practice is mainly due to the integration with MATLAB, which represents a very popular environment for scientific computation and (besides the routines belonging to this toolbox) provides numerous resources for data analysis, visualization, statistics and numerical algebra.

From the above-discussed packages, the most frequently cited one in the biomedical literature is NIH Image, but the applications reported under other environments prove also their adequacy for the morphological domain.

EXAMPLE - QUANTITATIVE ANALYSIS FOR AN ADENOCARCINOMA

In order to illustrate the application of computerized morphometry, we address a case of endometrial adenocarcinoma. This case reflects a common situation in the pathologic diagnosis, namely the evaluation of the development and invasion degree for adenocarcinoma, comparative to the adjacent stroma. Such a comparison approached in terms of computer-assisted analysis is able to refine the evaluation criteria, as a consequence of the accuracy of numerical information. Some authors (2, 3,5) consider this element as a possible prognostic factor. However, the computerized quantitative analysis can be applied for any other localization ; slight changes of the methodology may be required in relation to the histologic type of adenocarcinoma (well, moderate, undifferentiated).

1. Software development

The material was represented by a microscopic image of endometrium, where we can notice territories of undifferentiated carcinoma, surrounded by abundant stroma. This application was developed on the software Zeiss KS400. The procedure was implemented through the macro ADK, which exploited the possibility to determine the dimensions of the tumorous and stromal areas, respectively. Additionally, there was performed a quantitative evaluation of the nuclear areas corresponding to the stromal and tumorous territories, as well as the calculation of the percentage of nuclei inside these zones. The concrete operating mode is presented as a flowchart in fig. 1 ; different stages of image processing are illustrated by the images included in this text (fig. 2-9) and explicitly referred to by the appropriate blocks of the flowchart.

2. Software exploitation and significance of the numerical information

According to the numerical data obtained through the measurements, we noted that, in the examined field of the specimen, the tumorous area is 29275 μm^2 (= 0.029275 mm^2) and the stromal area is 65639 μm^2 (= 0.065639 mm^2), representing 31% and 69%, respectively.

Inside the tumorous area, the cellular cytoplasm occupies 23635 μm^2 (= 0.023635 mm^2) - that is 80.8%, and the cell nuclei represent 5639 μm^2 (= 0.005639 mm^2) - that is 19.2%. Also, inside the stromal area, the collagen fibers and the cytoplasm of the

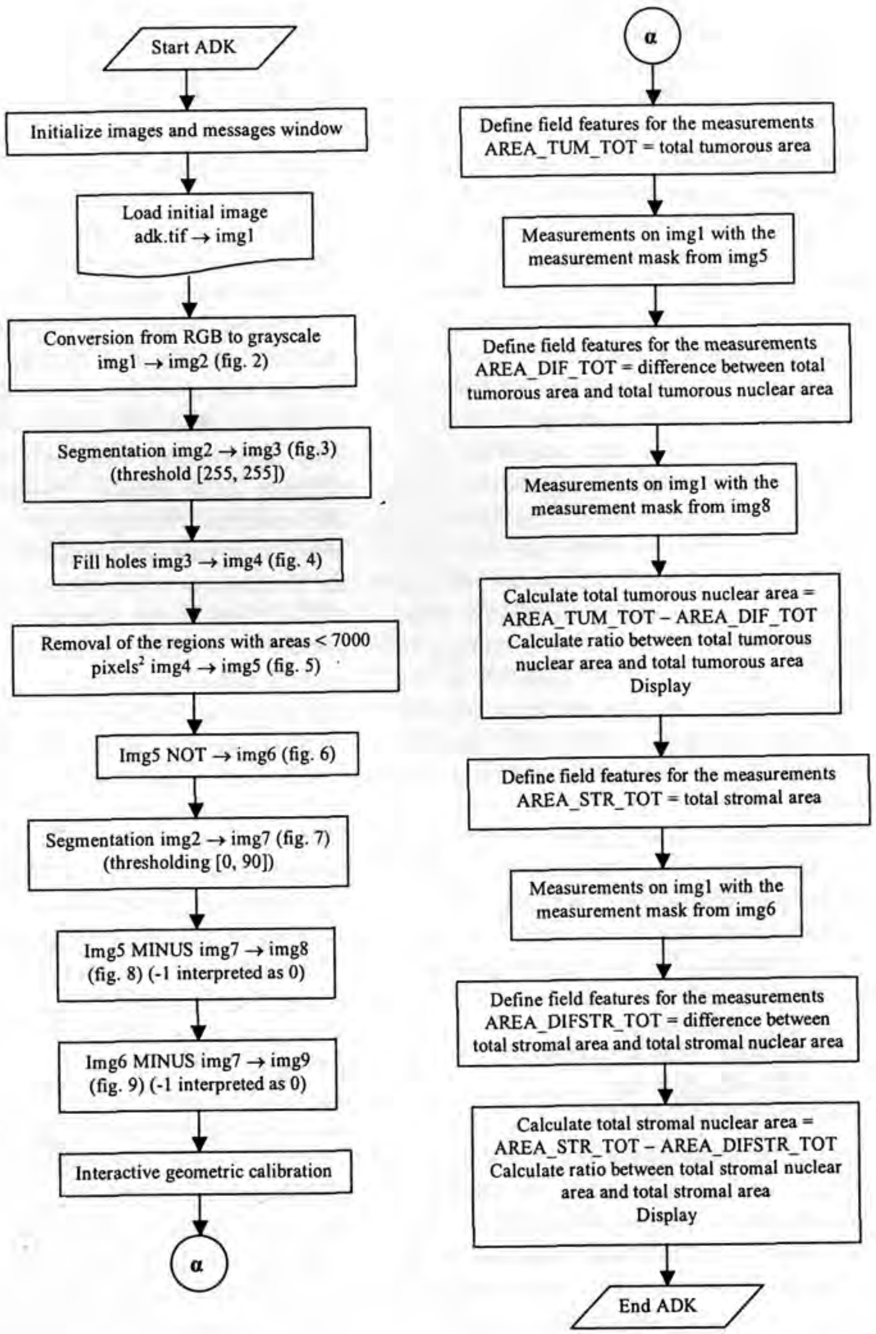

Start ADK
Initialize images and messages window
Load initial image adk.tif → img1
Conversion from RGB to grayscale img1 → img2 (fig. 2)
Segmentation img2 → img3 (fig.3) (threshold [255, 255])
Fill holes img3 → img4 (fig. 4)
Removal of the regions with areas < 7000 pixels² img4 → img5 (fig. 5)
Img5 NOT → img6 (fig. 6)
Segmentation img2 → img7 (fig. 7) (thresholding [0, 90])
Img5 MINUS img7 → img8 (fig. 8) (-1 interpreted as 0)
Img6 MINUS img7 → img9 (fig. 9) (-1 interpreted as 0)
Interactive geometric calibration
α
α
Define field features for the measurements AREA_TUM_TOT = total tumorous area
Measurements on img1 with the measurement mask from img5
Define field features for the measurements AREA_DIF_TOT = difference between total tumorous area and total tumorous nuclear area
Measurements on img1 with the measurement mask from img8
Calculate total tumorous nuclear area = AREA_TUM_TOT – AREA_DIF_TOT
Calculate ratio between total tumorous nuclear area and total tumorous area
Display
Define field features for the measurements AREA_STR_TOT = total stromal area
Measurements on img1 with the measurement mask from img6
Define field features for the measurements AREA_DIFSTR_TOT = difference between total stromal area and total stromal nuclear area
Calculate total stromal nuclear area = AREA_STR_TOT – AREA_DIFSTR_TOT
Calculate ratio between total stromal nuclear area and total stromal area
Display
End ADK

Fig. 1.

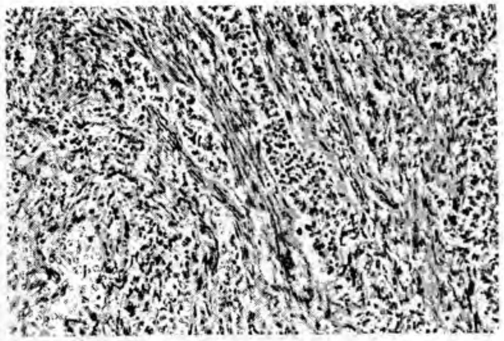


Fig. 2. Moderately differentiated adenocarcinoma with abundant stroma ; initial image for ADK macro

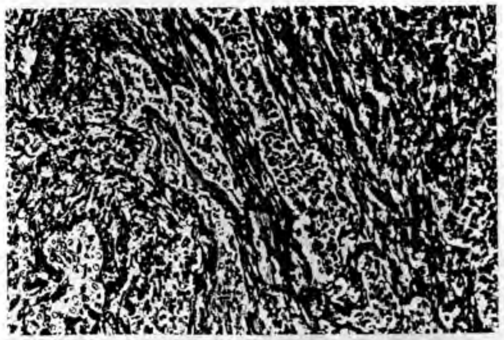


Fig. 3. Binary image resulted after segmentation of the image in fig. 2 ; the thresholding allowed the distinct selection of the tumorous areas and of the stromal connective tissue

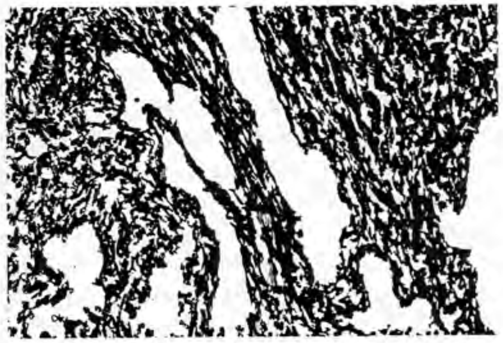


Fig. 4. Binary image resulted after the application of fill holes operation on the image in fig. 3

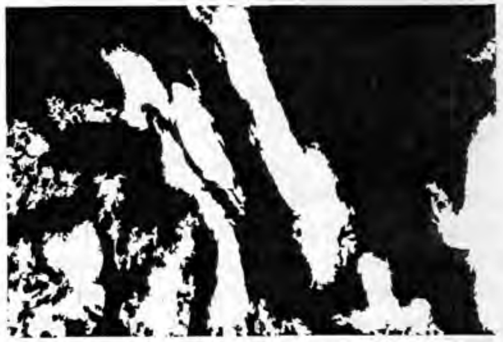


Fig. 5. Binary image resulted after the application of the operation of removal of the redundant regions on the image in fig. 4

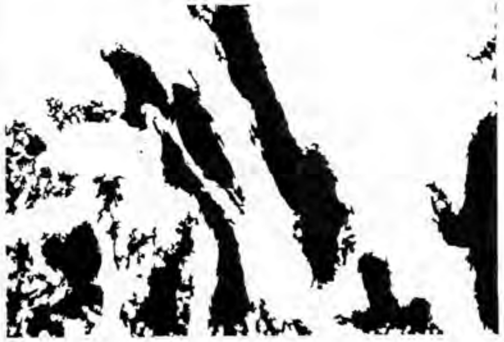


Fig. 6. Binary image resulted after the application of the boolean operator NOT on the image in fig. 5

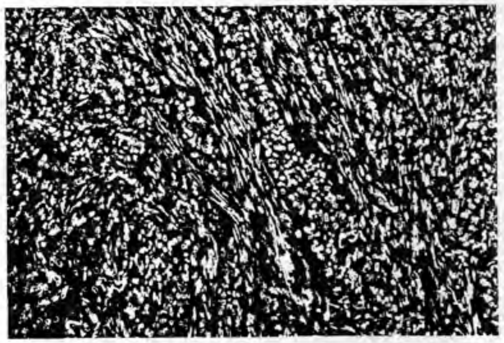


Fig. 7. Binary image resulted after the segmentation of the image in fig. 2 ; the thresholding selected interactively allowed the distinct selection of the tumorous cell nuclei and of the nuclei in the adjacent stroma

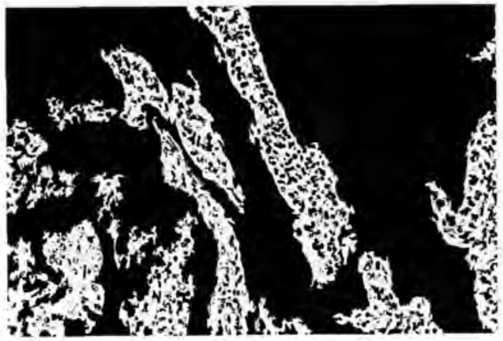


Fig. 8. Binary image resulted after the arithmetic subtraction of the image in fig. 7 from the image in fig. 5

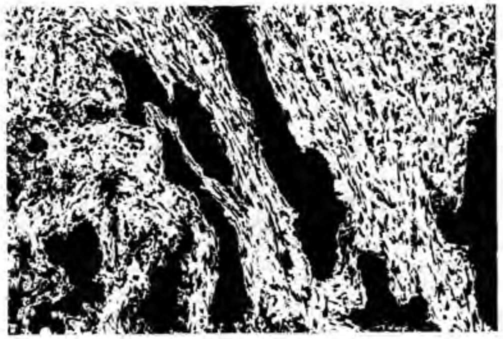


Fig. 9. Binary image resulted after the arithmetic subtraction of the image in fig. 7 from the image in fig. 6

connective cells occupy 45019 μm^2 (= 0.045019 mm^2) - that is 68.6%, and the cell nuclei represent 20620 μm^2 (= 0.002062 mm^2) - that is 31.4%.

Considering fulfilled the conditions required by stereologic determinations (i.e. the area percentages previously established can be found in seriate sections, due to the 3-D repetitive structure of the tumor), we can affirm that in any given volume from the biopsy tissue, 31% is occupied by the tumor and 69% is occupied by the stroma. For the tumorous zones, the nuclear volume density is 19.2%, and the cytoplasmic volume density is 80.8%. For the stromal zones, the volume density of the collagen fibers and of the connective cell cytoplasm is 68.6%, and the volume density of the stromal cell nuclei is 31.4%.

The fact that in the total tumorous volume the cytoplasm represents approximately 80% and the nuclei approximately 20% may be interpreted as a marker for tumor differentiation stage. The tumor is formed by large cohesive cells, with a well-represented cytoplasm, without expressing specific cytoplasmic components and without precise delineation. Thus, the percentages above reflect the characteristics of a low-differentiated adenocarcinoma, with an important cellular density. Correlating the results with the low grade of differentiation, we can consider the above-mentioned percentages as (morfometric) arguments for a poor prognosis. At the same time, by analyzing the stromal component, i.e. the percentage of the collagen fibers and connective cytoplasm (on the one hand), and the percentage of the nuclei (on the other hand), the results may be interpreted as good tissue reactivity.

The rich cellular adjacent stroma (the volume density of the nuclei representing more than 30%) can be considered as a marker for a prognostic improvement, unlike a more collagen-rich and less cellular stroma. In the assessment of the stroma, another aspect that must be considered (also as an improvement marker) is the absence of the angiogenesis inside the tumor, being well known the fact that an exuberant angiogenesis process facilitates the tumorous development. The ratio between the tumorous and the stromal volume, respectively (0.45) can be similarly interpreted as a marker for a prognostic improvement.

We stress that, in the evaluation of a prognostic based on morphologic criteria, the parameters have an absolute predictive value when they are considered individually (the tumorous component separated from the stromal component). When two parameters are associated, the predictive value becomes relative, the gravity of a certain parameter being lowered by the characteristics of the second parameter. This is why we consider opportune an assessment based on as many parameters as possible, thus diminishing the error risk.

In the context of our paper, the aim of this example was to describe a modality of automated morphometric investigation in tumor pathology, without an interest for the application of the method on several microscopic fields. Thus, the numerical information obtained through the measurement has only a relative significance. In order to obtain relevant numerical values, the selection and examination of a representative sample of different fields is mandatory, according to the statistical principles.

CONCLUSIONS

The measurements at a pixel level completely exploit the high resolution of the digital images, ensuring a clearly superior precision compared to the measurements done by test-grids, where the number of counting points usually does not exceed several hundreds. Thus, pixel level operating is the fundament of the modern procedures in the computer-assisted quantitative analysis and is implemented in the most recent software platforms. At the same time, these software platforms provide a series of instruments for the adequate preparation of the images prior to the measurements. Through the numerical information they supply, the quantitative methods are very useful in the positive and differential diagnosis for the tumor pathology and in the quantification of the parameter, which define the borderline lesions.

REFERENCES

1. Alvira M. Digital Imaging Theory. In: Alvira M, Shireman PK, Minarcik JR, editors. *Digital Imaging in Pathology.* San Diego: ASCP National Meeting, Workshop # 9674, 2000.
2. Baak JPA. The use and disuse of morphometry in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Path Res Pract* 1984; 179: 20-23.
3. Baak JPA et al. Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone. *J Pathol* 1988; 154: 335-341.
4. Căruntu ID. Highly effective techniques in computerized dental tissue morphometry. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 465-475.
5. Colgan TJ et al. Predicting the outcome of endometrial hyperplasia by quantitative analysis of nuclear features using a linear discriminant function. *Int J Gynec Pathol* 1983; 1: 347-352.
6. Gonzales RC, Woods RE. *Digital Image Processing*. 2nd ed. Addison-Wesley Pub Co, 2002.
7. Image Science Software GmbH. *IMAGIC-5*. Berlin (http://www.imagescience.de), 2002.
8. Kontron Elektronik GmbH. *Imaging System KS 400*. Rel. 2.0. Users Guide. Munchen, 1996.
9. Kontron Elektronik GmbH. *Imaging System Zeiss KS400*. Munchen (http://www.kontron.com), 2002.
10. Media Cybernetics Inc. *OPTIMAS Image Analysis Software*. Silver Spring, Maryland (http://www.optimas.com), 2002.
11. National Institute of Health - Research Services Branch. *NIH-Image*. Bethesda, Maryland (http://www.rsb.info.nih.gov), 2002.
12. Pratt WK. *Digital Image Processing*. 3rd ed., John Riley & Sons, 2001.
13. Russ JC. *The Image Processing Handbook*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 1998.
14. Russ JC. *The Image Processing and Measurement Cookbook*. http://www.reindeergraphics.com/tutorial, 2002.
15. Shapiro LG, Stockman GC. *Computer Vision*. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2001.

16. Systems Planning and Analysis Inc. *Stereologer*. http://www.stereologer.com, 2002.
17. The MathWorks Inc. *Image Processing Toolbox for MATLAB*. Natick, Massachusetts (http://www.mathworks.com), 2002.
18. Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopy. *Int Rev Cytol* 1969; 26: 235-302.
19. Weibel ER. *Stereological Methods: Practical Methods for Biological Morphometry*. vol. 1. London: Academic Press, 1979.

NOUTĂŢI

NEUROCHIRURGIA ELECTROMAGNETICĂ - O POSIBILĂ METODĂ VIITOARE DE TRATAMENT ÎN TUMORILE CEREBRALE?

Prof. Dr. Al. V. Ciurea şi Dr. D. Mircea publică o primă parte a unui amplu studiu - desfăşurat în cadrul Departamentului de Cercetare Fundamentală în Neurochirurgie al Spitalului Clinic Universitar Bagdasar-Arseni, Bucureşti - prin care autorii încearcă să iniţieze şi să dezvolte o terapie alternativă celor tradiţionale, şi anume tratamentul tumorilor cerebrale prin iradiere cu microunde. Această primă parte prezintă efectele *in vitro* ale unei iradieri cu microunde (cu frecvenţa de 2,54 GHz), cu puteri diferite (90, 180, 360, 600 W) a unor culturi celulare preparate după prelevare directă (operatorie) de la nivelul unor tipuri de tumori cerebrale (astrocitoame neoplazice, glioblastoame, ependimoame etc.), urmărindu-se aceste efecte prin diverse teste biologice şi biochimice (supravieţuire, aderenţă, diseminare etc.), atât în cazul unor iradieri "non-termice" (de sub 3 secunde) cât şi în cazul iradierilor "termice". Deşi autorii sunt la începutul unui amplu studiu, se pare că, chirurgia electromagnetică ar putea fi o alternativă de viitor în tratamentul tumorilor cerebrale (Mircea D, Ciurea AV. The Effects of Microwaves on Primary Cell Cultures from Cerebral Tumors - Pilot Study. *Rom Neurosurg* 2002; IX (1): 24-29).

C. Dimitriu

CREŞTEREA VALORILOR NOCTURNE ALE TENSIUNII ARTERIALE ŞI PROGRESIA SPRE MICROALBUMINURIE

În articolul său, Empar Lurbe si colaboratorii descrie un studiu care pleacă de la observaţia că pacienţii din grupul menţionat în titlu au valori nocturne ridicate ale TA, dar incă nu se ştie cu siguranţă cu cât timp această crestere precede apariţia microalbuminuriei. Studiul a constat din monitorizarea unui grup de 75 de adolescenţi şi adulţi tineri care aveau DZ tip I, iniţial cu excreţie normală de albumină urinară şi cu valori normale ale TA la monitorizarea ABPM. Urmărirea pacienţilor s-a făcut pe o perioadă de 5 ani. Rezultatele au fost următoarele: 14 subiecţi au dezvoltat microalbuminurie, iar 61 au continuat să aibă o exreţie urinară de albumină normală. Media TA sistolice în timpul somnului a crescut semnificativ la subiecţii care au dezvoltat microalbuminurie (de la 109,9±11,3 la 114±14,8 mm Hg), dar nu şi la subiecţii care au continuat să aibă o excreţie urinară normală de albumină (de la 106,0±8,8 la 106,4±14,8 mm Hg). Concluzia studiului a fost că la persoanele cu DZ tip I o creştere a valorilor nocturne ale TA precede instalarea microalbuminuriei. La cei la care profilul tensional respectă ritmul circadian, progresia de la o exreţie urinară normală de albumină la microalbuminurie este puţin probabil să se instaleze (Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type I diabetes. *N Eng J Med* 2002; 347: 11).

D. Ţurcanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Anca Trifan, C. Stanciu
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină

CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION (Abstract): Chronic hepatitis B virus infection affects approximately 350 million people worldwide and 1.1 million in Romania. Despite the tremendous progress in the management of virus B infection, the treatment of chronic hepatitis B remain difficult and often disappointing. The aim of treatment is sustained suppression of HBV replication and remission of liver disease. Treatment is not indicated in immune tolerance phase or in the inactive carrier state, but it is necessary in immune clearance phase, after 3-6 months of surveillance. Two antiviral drugs are accepted : alpha-interferon and lamivudine. The results of both treatments are far of being perfect; new, more potent antiviral drugs are required. **Key words**: HEPATITIS B, INTERFERON, LAMIVUDINE

Infecţia cu virusul hepatitei B (VHB) reprezintă o problemă de sănătate publică pe plan mondial, estimându-se că peste 2 miliarde de persoane (1/3 din populaţia globului) sunt infectate în timpul vieţii, iar dintre acestea 350 milioane (5% din populaţia globului) sunt în momentul de faţă purtători cronici de VHB. Din acest ultim grup, 40-60% (150-225 milioane) au replicare virală activă şi hepatită cronică, 20-30% (50-75 milioane) vor dezvolta ciroză hepatică, iar la 5-10% (15-30 milioane) va apare un cancer hepatocelular (1,2). Riscul pentru cancer hepatic este de 100-218 ori mai mare la purtătorii cronici de VHB, statistici recente atrăgând atenţia că VHB este implicat în 90% din totalul cancerelor hepatice înregistrate în întreaga lume. Pe plan general, infecţia cu VHB constituie a 9-a cauză de deces în lume.

Prevalenţa geografică a hepatitei virale B variază larg de la o ţară la alta, România situându-se în zona de endemicitate medie (5-7%). Pentru ţara noastră infecţia cu VHB reprezintă însă o serioasă problemă medico-socială, consecinţele condiţiilor epidemiologice precare din perioada anilor 70-80 apărând acum, dar şi în anii următori când este uşor de prevăzut o creştere semnificativă a numărului de bolnavi cu ciroză şi cancer hepatic.

România se află printre cele peste 100 de ţări care au introdus vaccinarea împotriva VHB, dar impactul acestei măsuri nu va putea fi evaluat decât peste două-trei decade. Se înţelege că între timp este nevoie să avem la dispoziţie mijloace terapeutice eficace de supresie (inhibare) şi posibil eradicare a infecţiei cu VHB.

ISTORIA NATURALĂ A INFECŢIEI CU VHB

Marea majoritate a pacienţilor au avut o hepatită acută cunoscută. Riscul mediu de cronicizare al infecţiei este de 5-10% şi este mai frecvent la bărbaţi. La copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBs care prezintă AgHBe + riscul de cronicizare este de 80-90%. Un răspuns imunologic deficitar favorizează cronicizarea.

Fazele infecţiei cronice cu VHB

La primul contact cu VHB, o persoană anterior sănătoasă dezvoltă o hepatită acută, după care în câteva săptămâni elimină complet antigenul din ser. Elementul cheie în *clearence*-ul viral este producerea anticorpilor ; cu cât mai florid este atacul original cu atât mai mic este riscul de cronicizare. Pentru înţelegerea dinamicii infecţiei cu VHB trebuie ţinut cont de câteva elemente : VHB nu este citopatic ; leziunile hepatocitare se datorează producerii de Ac contra celulelor infectate ; magnitudinea răspunsului imunologic determină atât amploarea activităţii necroinflamatorii şi a nivelului transaminazelor, cât şi şansele de eliminare a virusului (3,4).

Faza I a infecţiei cronice se caracterizează prin *toleranţă imună*, cu replicare virală intensă (AgHBe +, ADN viral +), absenţa leziunilor hepatice cu transaminaze normale. Nu se recomandă puncţia biopsie hepatică (PBH) în această fază şi nici un fel de tratament deoarece sunt ineficace. Singura măsură recomandată este *screening*-ul familial pentru infecţia cu VHB şi vaccinarea la cei cu markeri virali absenţi. Această fază este tipică pentru nou-născutul infectat la naştere, pentru copil sau pentru cei cu imunitate deprimată.

Faza II, de hepatită cronică, de *clearence* imunologic, se caracterizează prin prezenţa unei replicări virale mai diminuate (AgHBe+, ADN viral +, dar la valori mai mici) şi un răspuns imunitar contra VHB exprimat prin creşterea transaminazelor şi leziuni necroinflamatorii hepatice. Episoadele de creştere a transaminazelor pot fi urmate de normalizarea lor, fenomen apărut dacă s-a produs seroconversia spontană în sistemul HBe. Dacă răspunsul imunitar nu este suficient de viguros pentru a elimina toate hepatocitele infectate, se realizează un echilibru între replicarea virală şi activitatea imunitară, care se perpetuează pe durată nelimitată şi produce leziuni de hepatită cronică activă cu evoluţie spre ciroză hepatică. Evoluţia se poate desfăşura în mai multe episoade de acest tip, fiecare lăsând în urmă sechelele încercărilor de curăţare a virusului, care se traduc histologic prin inflamaţie, fibroză, distrugerea arhitecturii normale. În această fază tratamentul antiviral este imperios necesar, dar numai după o perioadă de urmărire de 3-6 luni în cazul în care nu s-a produs seroconversia spontană.

Faza III, de purtător inactiv de VHB sau de remisiune, survine la 5% dintre pacienţi pe an spontan sau în urma unui tratament antiviral eficace. Se produce seroconversia în sistemul HBe, cu dispariţia AgHBe şi apariţia Ac anti-HBe, normalizarea transaminazelor, scăderea viremiei (mai puţin de 10^4 şi ameliorarea histologiei hepatice. La nivel hepatic se găsesc două tipuri de hepatocite, unele în care genomul viral este integrat, produc AgHBs şi sunt originea carcinomului hepatocelular şi altele care conţin ADN-ul viral neintegrat în genom şi pot fi sursa reactivării virale. Această reactivare se poate face cu virus sălbatic, prin revenirea tipului care exprimă Ag HBe, fie cu virus mutant, care se replică în ciuda prezenţei Ac anti-HBe.

În această fază nu se indică nici un fel de tratament antiviral.

Faza IV, de *clearence* al AgHBs, se caracterizează prin absenţa AgHBs, prezenţa Ac anti-HBc, cu sau fără prezenţa Ac anti-HBs. În general, chiar în această fază se poate detecta ADN viral în ser cu ajutorul tehnicilor PCR. În această fază sunt prezente cele două populaţii de hepatocite ca în faza III. Această fază nu beneficiază de tratament.

Faza V, reactivarea replicării virale survine după o fază III sau IV şi se caracterizează prin creşterea ADN-ului viral în ser, a transaminazelor, a Ag HBe-, a anticorpilor anti-HBe+ (este posibilă conversia în sistemul HBe inversă şi reapariţia în ser a AgHBe). Remisia spontană este rară. Se recomandă tratament antiviral imediat (4,5).

Mutanţii *pre-core* **apar** fie spontan după ani de evoluţie a infecţiei cu VHB, cu ocazia seroconversiei în sistemul HBe spontană, fie sub tratament antiviral (lamivudină). Mutanţii pre-*core*, YMDD, se caracterizează prin AgHbe absent, Ac anti-HBe, replicare de mai slabă intensitate, fluctuantă, cu episoade de replicare absentă ; aceste perioade de acalmie trebuie diferenţiate de etapa de purtător inactiv de VHB. Evoluţia este spre ciroză, cu episoade de exacerbări urmate de acalmie. Tratamentul la această categorie de pacienţi este de a stopa replicarea, exacerbările şi evoluţia spre ciroză. Obiectivul ideal de eliminare a Ag HBs este greu de atins.

MARKERII VIRALI ÎN INFECŢIA CU VHB

Ag HBs - apare în plasmă la 6 săptămâni după infecţie şi dispare obişnuit la 3 luni ; persistenţa după 6 luni semnează statutul de purtător cronic.

Ac anti-HBs apar la 3 luni de la puseul acut şi consemnează imunitatea. AgHBs şi Ac anti-HBs pot coexista în 30% din cazuri.

AgHBe : semn de replicare virală şi infecţiozitate ; dispare după 10 săptămâni, iar dacă persistă înseamnă cronicizare.

Ac anti-HBe sunt markeri de infecţiozitate joasă şi erau consideraţi ca semn de vindecare. Pot fi prezenţi în infecţie cronică (mutant pre-core).

AgHBc nu poate fi detectat în circulaţie. IgM anti-HBc consemnează infecţia acută (detectat după ce AgHBs a fost înlăturat din plasmă). Persistenţa IgM anti-HBc poate fi întâlnită în infecţia cronică. Clasic în infecţia cronică se regăsesc IgG anti-HBc fără Ac anti-HBs. Ac anti-HBs asociaţi cu IgG anti HBc semnifică infecţie în antecedente.

ADN VHB detectat prin PCR este cel mai fidel semn de replicare virală.

Pacienţii cu virus mutant pre-*core* au o constelaţie aparte de markeri serologici : Ag HBe negativ, Ac anti-HBe pozitiv şi ADN VHB pozitiv.

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al pacientului cu hepatită cronică B variază de la cel asimptomatic la cel sever şi polimorf din ciroza hepatică constituită. Cu excepţia bolnavilor care dezvoltă hepatita cronică ca urmare a unui episod cunoscut de hepatită acută nerezolvat, restul au debut insidios cu instalarea progresivă a asteniei, hepatalgiilor de efort, inapetenţei, sindromului dispeptic bilios, subicterului sau icterului cu evoluţie ondulantă, cu exacerbări repetate ale simptomelor care coincid cu replicarea virală şi cu hepatocitoliza. Uneori, aceste exacerbări sunt corelate cu seroconversia în sistemul HBe (atât în sensul dispariţiei AgHBe cu apariţia Ac-HBe cât şi în sens invers). Alţi factori responsabili de exacerbări sunt suprainfecţia cu virus D sau C. O varietate de manifestări extradigestive pot apărea în cursul infecţiei cu VHB care trebuie să ridice suspiciunea unei hepatite. Aceste manifestări (tab. I) pot apărea în absenţa unei boli hepatice manifeste şi pot părea afecţiuni independente. Marea majoritate a acestor afecţiuni se datorează complexelor imune circulante.

TABELUL I

Manifestări extradigestive în cadrul infecţiei VHB

Tip boală	Afecţiunea
Acute	Boala serului Panarterita nodoasă Glomerulonefrită Crioglobulinemie Acrodermatită papuloasă
Cronice	Panarterita nodoasă Glomerulonefrită : membranoasă membrano-proliferativă mesangial-proliferativă

Examenele de laborator variază de la un pacient la altul; pot fi normale sau transaminazele, Bl şi gamma-globulinele pot fi crescute moderat (mai puţin de 2xN). Ac. anti fibră musculară pot fi prezenţi în titru scăzut. Ac antimitocondriali sunt absenţi.

Examenul histologic este util la pacienţii care prezintă hepatocitoliză, la cei la care se detectează ADN viral în plasmă sau o structură neomogenă a ficatului la ecografie. La pacienţii cu biochimie normală se recomandă supravegherea. Histologia încadrează boala într-un scor, stadiu de activitate şi boală. Furnizează şi elemente specifice etiologiei: prezenţa Ag HBs prin evidenţierea celulelor "ground glass" în coloraţii cu orceină sau a AgHBc prin imunoperoxidază.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Un pacient purtător de Ag HBs poate rămâne în stadiu silenţios toată viaţa sau să dezvolte hepatită cronică care poate să evolueze spre ciroză hepatică cu toate complicaţiile, inclusiv cancer hepatocelular; dintre pacienţii cu hepatită cronică se selecţionează câţiva care dezvoltă cancer din acest stadiu fără a dezvolta întâi ciroza.

Prognosticul este corelat cu aspectul histologic.

TABELUL II

Tipuri de tratament indicate la diferite forme de HC cu VHB (după Zakim şi Boyer)

Tip pacient	Tratament	Doză/durată	Comentarii
A. Ag HBe + ADN VHB+ Stabil clinic cu			
1. TGP =N	Nu se recomandă	-	Tratament doar în protocoale de cercetare
2.TGP≤2,5x N	Interferon, posibil precedat de corticoizi	5 milioane UI/zi sau 10 milioane x3/ săpt. / 4-6 luni	Răspuns scăzut la tratament
3.TGP=2,5-10xN	Interferon sau	5 milioane UI/zi sau 10 milioane x3/săpt./ 4-6 luni	Răspuns virologic, biochimic, histologic 23%-35% din cazuri
	Lamivudină	100 mg/zi -2 ani	20-30%
4.TGP>10xN	Se recomandă ca primă etapă 2 luni de urmărire şi dacă nu se remite spontan se instituie interferon sau lamivudină	ca mai sus	este posibilă seroconversia spontană
B. Ag HBe +/- ADN VHB+ Ciroză hepatică decompensată	Consideră transplantul hepatic		
	Lamivudină	100 mg/zi minim 52 săptămâni	poate produce rezistenţă, apariţia mutanţilor NYMM D, a decompensărilor acute
	Interferon (pentru Child A)	1-2 milioane UI/la 2 zile	Tratament riscant, complicaţii severe
C. AgHBe- ADN VHB+ Stabil Clinic	Interferon	6 Milioane UI/m^2x 3/săptămână/12-18 luni	Recăderi frecvente
	Lamivudină	100 mg/zi/minim 2 ani	Recăderi frecvente

TRATAMENT

Pacientul trebuie instruit asupra posibilei sale infecţiozităţi, asupra metodelor de micşorare a riscului şi de posibilitatea vaccinării partenerului dacă markerii serologici ai acestuia sunt negativi.

Prevenţia HC cu VHB se realizează prin vaccinare.

Masuri generale. Este recomandat ca pacientul să-şi desfăşoare activitatea obişnuită, exerciţii fizice uşoare, cu repaus la pat doar în perioadele de exacerbare a bolii. Dieta nu trebuie restricţionată decât de intoleranţele individuale; *nu există un regim hepatic.*

Din programul de urmărire al pacientului cu HC VHB o importanţă deosebită o are supravegherea ecografică pentru evidenţierea precoce a cancerului hepatocelular.

Tratament antiviral (tab. II) (6)

Scopul tratamentului (tab. III) este de a scădea infecţiozitatea, de a eradica virusul şi de a preveni ciroza hepatică. Rar, se obţine dispariţia definitivă a AgHBe, a ADN-ului viral şi, de obicei, AgHBs persistă.

Se folosesc astăzi două substanţe cu acţiune antivirală: interferonul-alfa şi lamivudina. Nici unul din cele două medicamente acceptate nu este perfect.

Tratamentul cu interferon

Interferonul-alfa este o citokină produsă în mod natural cu acţiune antivirală directă, acţiune imunomodulatoare prin amplificarea prezentării antigenelor HLA clasa I şi intensificarea procesului de distrugere a hepatocitelor infectate.

Indicaţii: pacienţii cu probe biochimice alterate şi markeri de replicare virală pozitivi asociate cu histologie sugestivă pentru HCA şi care nu au contraindicaţii pentru tratament (tab. IV).

Pacientul ideal (cu cele mai bune şanse de răspuns favorabil) la tratamentul cu interferon este femeie, care se află la o perioadă mai mică de 5 ani de la infecţie, are valori ale transaminazelor mari (mai mari de 100UI/l), valori mici ale viremiei (<200pg/ml), AgHBe +, infecţia s-a produs la vârstă adultă şi nu prezintă alte noxe sau coinfecţii.

Pacientul cu şanse mici de răspuns la tratament are valori mici-medii ale transaminazelor (<100UI/l), valori mari ale viremiei (>200pg/ml), infecţie perinatală sau mai mult de 5 ani de la infecţie, depuneri de Fe în hepatocit, coinfecţii şi alte noxe (alcool).

Interferonul alfa (Intron sau Ropheron) se administrează s.c. în doze de 10 miloane UIx3/ săptămână sau 5 milioane UI/zi timp de 16 săptămâni (se poate prelungi la 6 -12 luni). În cursul tratamentului, 15% din pacienţi nu au nici un efect advers, 15% au efecte adverse serioase care determină oprirea tratamentului, iar restul au efecte adverse, dar nu atât de grave încât să determine oprirea tratamentului. Efectele adverse sunt variate (tab. V); cele mai obişnuite sunt cele de tip pseudogripal care pot fi preve-

TABELUL III

Scopul tratamentului HC VHB

Criteriu	Scop
Biochimic	Normalizarea transaminazelor
Virusologic	Seroconversie: Ag HBs→Ac anti-HBs (rar obţinută) Ag HBe→Ac anti-HBe ADN VHB+→ADN VHB-
Histologic	Vindecare histologică defectuoasă Prevenirea cirozei şi a cancerului hepatocelular

TABELUL IV

Contraindicaţiile tratamentului cu interferon alfa

Absolute	Ciroză hepatică decompensată (Child C) Depresii, tendinţă la suicid, epilepsie Boli autoimune Sarcină (sau lipsa anticoncepţiei eficace) Boli extrahepatice severe (cardiace) Trombocitopenia/leucopenia (< 75 000/mmc ; < 3000/mmc) Infecţii severe Transplant renal Cancer hepatocelular Adicţie la droguri, alcool
Relative	Ciroză hepatică decompensată (Child B) Ac antitiroidă + Imunosupresie : trombocitopenie, leucopenie Pacienţi dializaţi

nite prin administrarea de paracetamol; cele mai severe sunt reprezentate de depresia cu tentativă de suicid. O altă problemă serioasă care apare în cursul tratamentului este exacerbarea afecţiunilor autoimune latente care nu au fost diagnosticate înaintea iniţierii interferonului (hepatite autoimune, tiroidite autoimune cu hipo- sau hiper-tiroidie); dozarea diverşilor autoanticorpi face parte integrantă din monitorizarea tratamentului. În cursul terapiei, poate apărea o creştere a transaminazelor serice (săptămâna 8-10 de tratament) care semnifică de cele mai multe ori seroconversia în sistemul HBe cu distrugerea hepatocitelor care conţin viruşi în fază de replicare. Se crede că un astfel de fenomen stă la baza decompensărilor severe care pot apărea sub terapie cu interferon la pacienţii cu ciroză hepatică. La sfârşitul tratamentului, se poate aproxima că mai puţin de 50% din pacienţi au beneficiat de pe urma acestuia (răspuns complet, parţial, susţinut sau nesusţinut).

TABELUL V

Efectele adverse al tratamentului cu interferon alfa

Precoce	Febră, mialgii, cefalee, curbatură (sindrom pseudogripal)
Tardive	*Diverse*: oboseală, anorexie, insomnie, diaree, scădere ponderală, alopecie, mialgie, artralgie, anosmie *Hematologice* (leucopenie, trombocitopenie) *Psihiatrice* (iritabilitate, labilitate afectivă, convulsii, depresii, tendinţă de suicid, pierderea libidoului, reacţii schizoide, modificări EEG) *Infecţii* (tract urinar, respiratorii) *Endocrinlogice* (alterări ale funcţiei tiroidiene, hipercalcemie, rezistenţă la insulină) *Imunologice* (imunopatii cu anticorpi diverşi, epanşament pleural, sarcoidoză) *Medulare* (supresie medulară) *Oftalmologice* (hemoragie retiniană, modificări de vedere) *Cutanate* (necroză cutanată, agravarea lichenului plan şi a psoriazisului) *Intestinale* (boală celiacă, enterită)

Având în vedere multitudinea efectelor adverse, *monitorizarea strictă* a tratamentului este obligatorie:

- înaintea tratamentului: hemoleucogramă, TSH, glicemie, uree, creatinină, anticorpi antinucleari, antifibră musculară;
- în timpul tratamentului: hemoleucogramă, la săptămâna 2, 4 şi apoi lunar; TSH la 12 săptămâni, glicemie la 12 săptămâni.
- după tratament: TSH la 3 luni după tratament.

Eficacitatea tratamentului cu interferon în HC cu VHB AgHBe +. Seroconversia în sistemul HBe se produce în circa 21% din cazuri, răspunsul rămânând susţinut în 76-94% dintre aceştia. Predictorii pentru un răspuns bun la tratament sunt: transaminaze mult crescute, viremie medie, scor HAI mare şi sex feminin. Având în vedere valoarea de predictor favorabil al transaminazelor mari s-a propus la cei cu transaminaze medii un pre-tratament cu corticoizi înaintea interferonului; rezultatele sunt contradictorii.

Eficacitatea tratamentului cu interferon în HC cu VHB Ag HBe-. Răspunsul poate fi evaluat numai pe seama transaminazelor, pierderii Ag HBs şi scorului HAI; 20-25% din acest tip de pacienţi răspund favorabil la tratament, 10% pierzând AgHBs.

În cazul absenţei răspunsului la tratamentul cu interferon sau reactivării afecţiunii se poate recurge la mărirea dozei de interferon alfa, înlocuirea interferonului standard cu *interferon pegylat* (PegIntron, Pegasys) care are acţiune lungă, necesită administrare săptămânală şi are avantajul realizării unui nivel plasmatic stabil al substanţei active. Cu interferon pegylat rata de răspuns la tratament creşte cu circa 10%. Doza este de 180 micrograme/săptămână pentru Pegasys şi 1,5 micrograme /kcorp/ săptămână pentru PegIntron.

Tratamentul cu lamivudină

Lamivudina este un analog nucleozidic care inhibă transcriptaza şi polimeraza ADN VHB, enzime necesare pentru replicarea virală. Doza administrată uzual este de 100mg/zi pe o perioadă de minimum 2 ani. La sfârşitul unui an de tratament, 45% din pacienţi devin ADN negativi cu transaminaze normale, dar numai 15-20% rămân negativi la 16 săptămâni de la întrerupere. Efectul lamivudinei este de scădere a replicării, dar nu eliminarea virusului, cu efect în îmbunătăţirea probelor biochimice şi a histologiei (scăderea activităţii necroinflamatorii şi a fibrozei). Se indică tratamentul cu lamivudină cu precădere la pacienţii cu transaminaze foarte mari, care au şansa cea mai mare de răspuns la tratament. Rata seroconversiei în sistemul HBe sub tratament cu lamivudină este proporţională cu valoarea transaminazelor; dacă acestea au fost mai mici de 2xN, seroconversia s-a produs în 7% din cazuri, la valoarea transaminazelor mai mare de 2xN a fost de 20%, iar la transaminaze de 5xN în 42% din cazuri (7).

Lamivudina nu are efecte adverse notabile şi nici contraindicaţii. Poate fi indicat şi în ciroze hepatice, considerând însă riscul decompensării sub tratament datorat apariţiei virusurilor mutante. O altă indicaţie o constituie pregătirea pretransplant pentru a micşora riscul de reinfecţie a grefonului.

Rezistenţa la lamivudină se instalează la 27% din pacienţi la 1 an şi la 58% după 2 ani de terapie, atingând 69% la 5 ani de terapie. Aceasta apare datorită mutaţiilor apărute în zona YMDD; viruşii mutanţi au rezistenţă la lamivudină, dar replicarea lor este deficitară, rămânând totuşi patologici şi putând fi sursa unor reactivări ale bolii. Acutizările cu virus mutant se produc într-un procent de până la 40%, putând fi cauză de mortalitate, mai ales în cazul bolnavilor cirotici cu rezervă funcţională hepatică minimă.

Interferon sau lamivudină?

Nu există criterii clare care să poată fi folosite în toate cazurile pentru alegerea la

TABELUL VI

Avantajele şi dezavantajele tratamentului cu interferon şi lamivudină

Interferon	Lamivudină
Avantaje :	*Avantaje :*
- durată scurtă şi definită (4-8 luni)	- ieftin (administrat 1 an)
- nu determină rezistenţă prin mutaţii pre-*core*	- administrare orală
- răspuns durabil	- practic fără efecte adverse.
Dezavantaje :	*Dezavantaje :*
- efecte adverse considerabile	- durată lungă, indefinită
- scump	- răspuns puţin durabil
- administrare parenterală (s.c.)	- rezistenţă prin mutaţii pre-*core*

un anumit pacient a interferonului sau lamivudinei. Se consideră că în situaţiile în care nu se poate administra interferonul (ciroză hepatică decompensată), a efectelor adverse severe care determină oprirea terapiei sau în cazul unor factori predictivi de răspuns slab la interferon (transaminaze medii, viremie înaltă) se recomandă lamivudina. În situaţiile în care atât interferonul cât şi lamivudina pot fi administrate, alegerea se face ţinând cont de avantajele şi dezavantajele fiecăruia (tabel VI), printr-o discuţie deschisă cu pacientul şi ţinând cont de cost-eficienţă.

Alt medicament antiviral propus pentru HC cu VHB este *adefovir dipivoxil* (10 mg/zi) cu efecte bune în cazurile de virus mutant, dar care are însă efecte adverse renale şi *lobucavir* a cărui folosinţă este limitată de unele efecte carcinogenetice.

TERAPIA ADJUVANTĂ

Tratamentele antivirale, care teoretic dau cele mai multe satisfacţii terapeutice sunt departe de a fi perfecte (efecte parţiale sau lipsă de răspuns, efecte adverse, preţ de cost mare). Se admite folosirea unor tratamente adjuvante care nu au efecte adverse, este cel puţin probabil să aibă efecte terapeutice, sunt cost-eficiente.

1. Flebectomia este indicată când nivelul sideremiei şi al feritinei sunt crescute (30% din pacienţii cu VHB şi VHC) ; scăderea sideremiei îmbunătăţeşte răspunsul la tratamentul cu interferon. Acelaşi efect îl are şi ceaiul negru, acţionând prin scăderea absorbţiei intestinale a fierului.

2. Acidul ursodeoxicolic acţionează ca imunomodulator şi scade nivelul transaminazelor, atât în HC cu VHB cât şi în cea cu VHC.

3. Fosfolipidele esenţiale (Essentiale), Silimarina (Silimarină, Legalon), vitamina E, colchicina (antifibrotic), indometacinul sunt folosite cu răspunsuri variabile.

CONCLUZII

În ciuda progreselor extraordinare din domeniul hepatologiei şi, în particular, al hepatitelor virale, hepatita cronică cu VHB rămâne o problemă pentru clinician. Inţelegerea fazelor de evoluţie a infecţiei virale, a parametrilor biochimici, virusologici, histologici caracteristici şi modularea indicaţiei terapeutice în funcţie de aceste etape reprezintă o condiţie esenţială pentru asigurarea succesului terapeutic posibil la acest moment (sub 50%). Alegerea uneia dintre cele două variante acceptate ca terapie este o decizie care trebuie considerată individual pentru un anumit pacient, la un anumit moment. Standardizarea terapiei nu este deocamdată posibilă. Având în vedere istoria ultimelor decade şi nenumăratele achiziţii în domeniul terapiei antivirale, cu certitudine, alte terapii mai eficiente vor apărea în viitorii ani.

BIBLIOGRAFIE

1. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofngale JH. Management of hepatitis B 2000, summary of a workshop. *Gastroenterol* 2001, 120 : 1828-1853.
2. Lok AS. Chronic hepatitis B. N *Engl J Med* 2002 ; 346 : 1682-1683.
3. Chun TW, Lok AS. Treatment of hepatitis B. *J Gastroent* 2002 ; 37 : 771-778.
4. Zouliem F. Hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 487-522.
5. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM et al. Comparison of anti HBe positive and Hbe antigen positive chronic hepatitis B in France. *J Hepatol* 1994 ; 20 : 636-640.
6. Zakim et Boyer. *Hepatology*. 4th ed. Elselvier- Science, Saunders, 2003.
7. Voiosu R, Dimitriu L. Tratamentul hepatitelor cronice cu virus B. *Educaţia Medicală Continuă* 2002 ; 1, 2 : 51-57.

NOUTĂŢI

MUTAŢIILE DNA MITOCONDRIAL ŞI CREŞTEREA RISCULUI NEOPLAZIC

La om, procesul de îmbătrânire se însoţeşte de diverse modificări moleculare, cum ar fi acumularea unor mutaţii somatice ale ADN-ului mitocondrial. Studiile actuale de tumorigeneză constată însă că, la persoane cu neoplazii diverse, în celulele tumorale există numeroase mutaţii ale DNA mitocondrial, care nu se regăsesc în evoluţia normală a celulelor supuse procesului de îmbătrânire, la acelaşi organism. De asemenea, proporţii crescute ale mutanţilor DNA mitocondrial se găsesc în unele boli degenerative, mai ales neurologice. Cercetătorii Departamentului de Neurologie de la Universitatea Newcastle sunt autorii unui model matematic care încearcă să explice modalităţile diferite de evoluţie ale celulelor purtătoare de mutaţii ale DNA mitocondrial în : procesul de îmbătrânire, neoplaziile sau bolile degenerative. Principalele diferenţe care induc tipul de răspuns se referă la procentul de mutanţi ADN conţinuţi într-o anumită celulă (peste 10% riscul creşte semnificativ) şi de tipul multiplicativ al celulei, ţesuturile fără posibilitate de multiplicare rapidă (nervos, muşchiul striat, cordul) sunt mai predispuse la apariţia afecţiunilor degenerative (Chinnery PF et al. Accumulation of mitocondrial DNA mutations in ageing, cancer and mitochondrial disease : is there a common mechanism ? , *Lancet* 2002, 360, 1323-1325).

Corina Dima-Cozma

RIFAXIMINA ÎN TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI HEPATO-PORTALE

Un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb a cuprins un lot de 103 bolnavi cu ciroză hepatică şi a urmărit evaluarea eficienţei rifaximinei şi a lactitolului în tratamentul encefalopatiei hepato-portale (EHP) grd.I-III. 50 de pacienţi au primit câte 1200 mg/zi de rifaximină (lot 1), iar 53 de bolnavi 60 g/zi de lactitol (lot 2). Eficienţa tratamentului a fost apreciată prin gradul de encefalopatie (index EHP) la începutul şi sfârşitul studiului. Rezultatele au evidenţiat o eficienţă globală similară a celor două medicamente : 81,6% din pacienţii lotului 1 şi 80,4% din lotul 2 au prezentat o regresie până la dispariţia totală a manifestărilor de encefalopatie hepato-portală. În cazul utilizării rifaximinei, s-a obţinut o ameliorare mai bună a indexului EHP (în primul rând, a modificărilor EEG şi a amoniemiei) comparativ cu lactitolul. Nu s-au semnalat efecte adverse în timpul studiului. Rifaximina poate fi considerată o alternativă sigură şi eficientă în tratamentul encefalopatiei hepato-portale din ciroza hepatică (Mas A, Rodes J, Sunyer L et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy : results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatology* 2003 ; 38 : 51-58).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

IMPORTANŢA FACTORILOR GENETICI ÎN PATOGENIA STERILITĂŢII UMANE CENTRALE (HIPOTALAMICĂ ŞI HIPOFIZARĂ)

E.V. Gorduza, Ortansa Stoica, M. Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Umană

THE IMPORTANCE OF GENETICS FACTORS IN PATHOGENESIS OF CENTRAL HUMAN INFERTILITY (HYPOTHALAMIC AND PITUITARY) (Abstract): The infertility is a important health problem, affecting about 10-15% of couples. The important role of genetic factors in pathogenesis of infertility is now increasingly recognized and our knowledges in this field are improved each day. For these reasons we review the most important genetic causes of infertility. In this paper we analyse the genetic implications in central infertility (hypothalamic and pituitary). These conditions affect both sexes and are caracterised by hypogonadotrophic hypogonadism. In majority of cases central infertility is produced by recessive mutations of hormone or hormonal receptor genes. In some cases the infertility is a component of a specific syndrome. **Key words**: INFERTILITY, HYPOGONADOTROPHIC HYPOGONADISM, HORMONE, HORMONAL RECEPTOR

Datele actuale arată că 10-15% din cupluri sunt sterile, ambii parteneri fiind în mod egal implicaţi. Sterilitatea poate fi de cauză masculină (20%) feminină (38%) de cuplu (27%) sau idiopatică (15%). Factorii implicaţi în sterilitate sunt: genetici, endocrini, anatomici, imunologici sau de mediu. În plus, la specia umană interacţiunea dintre membrii cuplului este mai complexă, intervenind şi factori emoţionali sau psihologici (10).

Anomaliile genetice, responsabile de tulburările de reproducere, se împart în două mari categorii: *anomalii monogenice* şi *anomalii cromosomice*. Anomaliile monogenice pot afecta gene de pe cromosomii sexuali sau de pe autosomi, gene care asigură sinteza de proteine implicate în: funcţionarea axului hipotalamo-hipofizo-gonadal, migrarea neuronilor secretori de gonadotrofine şi GnRH, funcţia receptorilor pentru gonadotrofine şi ale subunităţii alfa a proteinelor G, biosinteza gonadică şi suprarenaliană de steroizi, apariţia rezistenţei la acţiunea hormonilor steroizi, anomalii de diferenţiere sexuală sau anomalii metabolice ale axului GH/IGF1 (7).

În raport cu nivelul la care afectează axul hipotalamo-hipofizo-gonadic sterilitatea poate fi: hipotalamică, hipofizară, gonadică sau postgonadică. Afecţiunile care modifică funcţia hipotalamică sau hipofizară induc un hipogonadism hipogonadotrop, cele care sunt implicate la nivel gonadic determină hipogonadisme hipergonadotrope, în timp ce modificările postgonadice nu sunt asociate de obicei cu hipogonadisme (fig. 1) (10).

Sterilitatea feminină poate fi cauzată de factori endocrini, imunologici, infecţioşi, malformativi sau genetici. Principalele afecţiuni genetice care determină sterilitate feminină sunt prezentate în tabelul I (2).

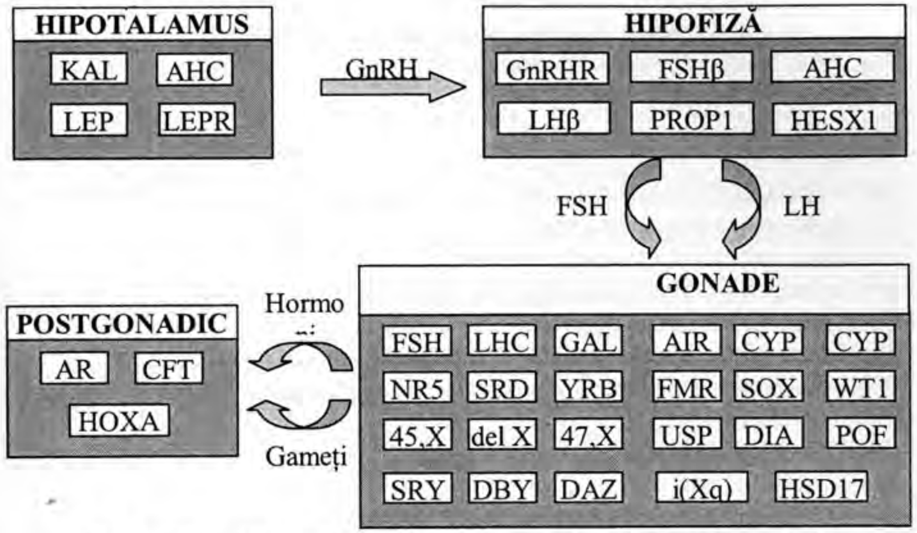


Fig. 1. Principalele mutaţii care determină sterilitate şi compartimentul afectat

TABELUL I

Clasificarea sterilităţii feminine de cauză genetică

Sterilitate feminină de cauză cromosomică
Monosomia X - sindromul Turner ;
Trisomia XXX ;
Femeile 46,XY ;
Anomalii structurale neechilibrate ale cromosomului X ;
Anomalii structurale echilibrate
Sterilitate feminină de cauză monogenică
Sindromul Kallmann de Morsier ;
Hiperplazia corticosuprarenaliană lipoidă ;
Hipogonadisme prin mutaţia genelor gonadotrofinelor sau receptorilor acestora ;
Sindromul Noonan ;
Sindroame care asociază hipogonadisme hipotalamice ;
Sindromul APECED
Sindromul mână-picior-genital
Sindromul BPES (blefarofimoză-ptoză palpebrală-epicantus invers)
Galactozemia
Sindromul McCune-Allbright

Sterilitatea masculină poate avea cauze multiple. Acestea pot fi clasificate în cauze genetice şi cauze negenetice (8). Cauzele negenetice sunt: infecţioase (orhita urliană), vasculare (ischemie, varicocel), neurologice (leziuni medulare), imunologice (anticorpi antispermatozoici), ambientale (radiaţii ionizante, hipertermie, etanol, citotoxice, antimetaboliţi, traumatisme).

În ultima perioadă, datorită ameliorării tehnicilor de diagnostic genetic, a devenit evident că factorii genetici au un rol important în patogenia sterilităţii masculine (tab. II).

TABELUL II

Clasificarea sterilităţii masculine de cauză genetică

Sterilitate masculină de cauză cromosomică Trisomia XXY - sindromul Klinefelter ; Trisomia XYY ; Bărbaţii 46,XX ; Anomalii structurale neechilibrate ale cromosomului Y ; Anomalii structurale echilibrate
Sterilitate masculină de cauză monogenică *Boli monogenice care induc defect de virilizare* Sindromul Kallmann de Morsier ; Hipoplazia corticosuprarenaliană cu hipogonadism hipogonadotrop ; Hipogonadisme determinate de mutaţia genelor gonadotrofinelor sau ale receptorilor acestora ; Distrofia miotonică Steinert ; Sindromul Noonan ; Sindroame care asociază hipogonadisme hipotalamice ; Insensibilitatea la androgeni prin mutaţii ale genei receptorului androgenic Deficite androgenice enzimatice Sindromul APECED *Boli monogenice fără defect de virilizare* Fibroza chistică Sindroame cu afectare ciliară
Sterilitate masculină prin defecte mitocondriale Sindromul Kearns Sayre

Genele a căror mutaţii determină sterilitate sunt prezentate în tabelul III (3,12, 19,20).

MUTAŢII CU AFECTARE HIPOTALAMICĂ

Rolul primordial al hipotalamusului în dezvoltarea axului hipotalamo-hipofizo-gonadic este asigurat de hormonul GnRH (*Gonadotrophins Releasing Hormone*) care controlează celulele hipofizare secretante de hormoni gonadotropi : FSH şi LH. În absenţa secreţiei de GnRH, pacienţii dezvoltă semnele unui hipogonadism hipogonadotrop, caracterizat prin impuberism, sterilitate şi niveluri scăzute ale GnRH, FSH, LH şi hormonilor sexuali (testosteron sau estrogeni şi progesteron). Deoarece gonadele sunt normale, sterilitatea nu este definitivă (10).

Sindromul Kallmann - de Morsier

Incidenţa afecţiunii este de 1/10.000 de bărbaţi, iar modul de transmitere este recesiv legat de cromosomul X. Boala este determinată de mutaţii punctiforme ale genei KAL-1, localizată în regiunea pseudoautosomală Xp22.3. Mutaţiile genei KAL1 au fost identificate la jumătate din bărbaţii cu sindrom Kallmann de Morsier şi la un sfert din cei cu agenezie renală unilaterală. Absenţa mutaţiei genei la femeile cu hipogonadism hipogonadotrop idiopatic şi anosmie sugerează implicarea posibilă şi a unei alte gene, cel mai probabil autosomală. Gena KAL1, care scapă inactivării cromosomului X, fiind prezentă la femei în două exemplare active, are corespondent pe cromosomul Y o pseudogenă, localizată Yp.

Gena se exprimă în epiteliul olfactiv, nucleul oculomotor, cerebel, mezo- şi metanephros şi tracturile cortico-spinale. Gena KAL1 determină o proteină de adeziune neuronală, denumită *anosmină*. Anosmina are o acţiune similară inhibitorilor proteazici, neurofizinelor, fosfatazelor şi kinazelor. Proteina asigură migrarea normală a celulelor secretante de GnRH din hipotalamus şi a neuronilor olfactivi prin lama ciuruită a etmoidului. De asemenea, anosmina participă la formarea sinapselor dintre neuronii olfactivi şi celulele mitrale ale bulbului olfactiv (10).

Sterilitatea indusă de absenţa spermatogenezei şi a sintezei testiculare de androgeni este determinată de deficitul de sinteză al GnRH, ca urmare a migrării anormale a neuronilor hipotalamici secretanţi de GnRH. Boala se caracterizează prin asocierea unui hipogonadism hipogonadotrop cu anosmie. Alte semne sunt : micropenis, surditate,

TABELUL III

Genele implicate în sterilitate (1, 14, 25, 26)

Genă	Locus	Funcţie	Boală determinată prin mutaţia genei
5αR	2p23	Enzimă	Deficit de 5α-reductază
FOXL2	3q23	Factor transcripţional	Sindromul BPES
CFRT	7q31.2	Canal de clor	Fibroză chistică asociată cu absenţa bilaterală a ducturilor deferente
p57^{KIP2}	11p15.5	Genă reglatoare a ciclului celular	Sindromul Beckwith - Wiedemann
AMH-RH	12q13	Receptor al hormonului antimullerian tip II	Sindromul persistenţei ducturilor mulleriene
SNRPN	15q11-13	Ribonucleoproteină nucleară	Sindrom Prader Willi
AMH	19p13	Hormonul antimullerian	Sindromul persistenţei ducturilor mulleriene
LHβ	19q13.3	Subunitate hormonală	Sterilitate sau insuficienţă pubertară
DM	19q13.3	Protein-kinază	Distrofia musculară Steinert
FDG1	Xp11.21	Factor de schimb	Sindrom Aarskog
DAX-1	Xp21	Factor reglator transcripţional	Hipoplazie corticosuprarenaliană congenitală cu hipogonadism hipogonadotrop
KAL-X	Xp22.3	Proteină de adeziune celulară	Sindrom Kalman - de Morsier
AR	Xq11-12	Receptorul pentru androgen	Sindromul bărbatului steril (rezistenţă medie la androgeni)
ALDP	Xq28	Proteină peroxisomală	Adrenomieloneuropatie
DAZ	Yq11.23	Proteină de legare a ARN-ului	Azoospermie sau oligospermie severă
	mit	Enzime oxidative	Sindromul Kearns Sayre

despicătură labio-palatină, aplazie renală unilaterală, sinkinezie şi *pes cavus*. În cazurile în care există microdeleţii Xq22 se asociază hipostatură, retard mental, *chondro-dysplasia punctata* şi ihtioză (6, 8, 12, 14-18). Un fenotip asemănător celui din sindromul Kallmann-de Morsier este determinat de mutaţia receptorului pentru GnRH (7).

Hipoplazia corticosuprarenaliană congenitală cu hipogonadism hipogonadotrop

Afecţiunea are o transmitere recesivă, legată de cromosomul X, fiind prezentă aproape exclusiv la băieţi. Boala este determinată de mutaţia genei DAX1, localizată Xp21.3. Au fost identificate mai mult de 50 de mutaţii ale genei. Mutaţiile de tip non-sens şi *frame-shift* sunt distribuite de-a lungul întregii gene, în timp ce mutaţiile de tip *missense* sunt prezente exclusiv în regiunea genică care codifică capătul C terminal al proteinei (10).

Gena DAX1 codifică un receptor hormonal nuclear esenţial pentru dezvoltarea regiunii gonadotrope hipofizare şi a corticosuprarenalei. Acest receptor inhibă transcripţia genei factorului steroidogenic 1 (SF-1) implicat în dezvoltarea hipotalamusului, hipofizei, corticosuprarenalei şi gonadelor.

Boala este evidentă încă de la naştere, manifestându-se prin insuficienţă corticosuprarenaliană (crize neonatale de pierdere de sare, dificultăţi de alimentare, vomă, paloare, şoc). Ulterior, apar: greţuri, pierdere în greutate, hipotensiune, hiperpigmentare. În condiţiile unui tratament substitutiv cu cortico- şi mineralocorticoizi în timpul copilăriei, postpubertar devin evidente semnele de hipogonadism hipogonadotrop, uneori însoţit de criptorhidism.

Diagnosticul este certificat de analizele biochimice care arată: hiponatremie, hiperkaliemie, hipocortizolemie, hipoaldosteronemie, nivel crescut al ACTH, niveluri reduse de FSH, LH, testosteron şi răspuns hipofizar inadecvat la administrare de GnRH (15).

Mutaţiile genelor leptinei şi receptorului pentru leptină

Leptina are un rol major în metabolism şi dezvoltarea pubertară. Mutaţiile genei leptinei au fost identificate în familiile în care există asocierea: obezitate, impuberism ireversibil şi hiperinsulinemie. Mutaţiile genei receptorului pentru leptină au fost depistate în alte cazuri de obezitate şi impuberism ireversibil, dar în care nivelul seric al leptinei era normal sau crescut (10).

MUTAŢII CU AFECTARE HIPOFIZARĂ

Mutaţiile care pot produce sterilitate prin afectare hipofizară pot induce un deficit izolat de gonadotropine sau pot determina un hipopanpituitarism, cu deficite în secreţia de THS, ACTH, FSH, LH şi prolactină. Hipogonadismele hipofizare sunt hipogonadotrope.

Mutaţiile genei FSHβ

Hormonii gonadotrofi (FSH şi LH), TSH-ul şi hCG-ul sunt hormoni glicoproteici heterodimerici, formaţi prin asocierea unei subunităţi comune (α) şi a unei subunităţi specifice (β).

Pacienţii cu mutaţii ale genei pentru subunitatea β a FSH-ului prezintă testiculi mici, o pubertate normală sau deficitară şi azoospermie, ceea ce constituie o dovadă că hormonul este esenţial pentru spermatogeneză. Femeile cu astfel de mutaţii prezintă amenoree primară, pubertate întârziată, cu dezvoltare deficitară a glandelor mamare, niveluri reduse ale FSH şi estrogenilor, nivel crescut de LH şi sunt sterile, datorită blocării maturării foliculilor ovarieni. Administrarea de FSH exogen poate corecta infertilitatea (11,13).

Mutaţiile genei LHβ/hCGβ

Complexul genic LHβ/hCGβ este constituit dintr-o singură genă LHb şi 6 gene hCGb. A fost identificată o singură mutaţie recesivă a genei LHβ, probandul prezentând pubertate întârziată, testiculi mici necoborâţi în scrot bilateral şi un nivel crescut de GnRH (21).

Mutaţiile genei receptorilor gonadotropinelor

Receptorii pentru FSH şi LH fac parte din familia receptorilor cuplaţi cu proteina G (GPCR). Mutaţiile genei acestor receptori au transmitere recesiv autosomală, iar majoritatea pacienţilor identificaţi erau heterozigoţi compuşi. La nivelul acestor gene au fost identificate puţine mutaţii, toate fiind inactivatoare, deşi ar putea exista şi mutaţii activatoare care ar determina o pubertate precoce (5).

Mutaţiile genelor receptorilor gonadotropinelor produc diverse grade de sterilitate (infertilitate) masculină asociată cu un hipogonadism hipogonadotrop complet sau parţial. În cazul mutaţiilor genei receptorului pentru LH, sterilitatea este consecinţa unui pseudohermafroditism masculin (complet sau incomplet) asociat cu agenezie sau hipoplazie leydigiană. La femei, deoarece acţiunea LH este necesară doar postpubertar diferenţierea sexuală este normală, dar apare sterilitate datorită ciclurilor anovulatorii (4, 9). Mutaţia genei receptorului pentru FSH, de tip substituţie punctiformă (Ala189Val) a fost identificată în mai multe familii finlandeze, fenotipul fiind caracterizat prin disgenezie ovariană, cu amenoree primară (1).

Mutaţia genei HESX1

Mutaţia genei HESX1 cauzează displazie septo-optică, existând mutaţii dominant şi recesiv autosomale. Displazia septo-optică se caracterizează prin panhipopituitarism, atrofia nervului optic şi anomalii ale liniei mediene a sistemului nervos central (agenezie de corp calos sau *septum pellucidum*). Deficitul de FSH şi LH cauzează un hipogonadism hipogonadotrop (10).

Mutaţia genei PROP 1

Mutaţiile genei PROP 1 cauzează un deficit hormonal hipofizar complet. Pacienţii prezintă un fenotip caracterizat prin hipostatură, hipotiroidism şi absenţa pubertăţii. La nivelul genei PROP 1 au fost identificate atât mutaţii de tip *missense*, cât şi deleţii, dar cel mai frecvent a fost depistată o deleţie de 2 pb, la nivelul *"hot-spot"-ului* genei (10).

Sindroame care asociază hipogonadisme hipotalamice

Sindromul Prader-Labhart-Willi este o boală cu amprentare gametică, determinată de o microdeleţie paternă în regiunea 15q11-13 sau de disomia uniparentală maternă a cromosomului 15. Boala se caracterizează prin hipotonie neonatală, retard mental, hipostatură, obezitate, bulimie, malformaţii faciale, acromicrie. Hipogonadismul se caracterizează prin micropenis, atrofie testiculară şi răspuns redus la hCG.

Sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl este o boală cu transmitere recesiv autosomală şi heterogenitate genetică. Afecţiunea se caracterizează prin: hipogonadism (micropenis, hipospadias, criptoorhidie) cu răspuns redus la GnRH, obezitate, polidactilie, retard mental, hipostatură şi retinită pigmentară.

Sindromul Biermond asociază hipogonadism, polidactilie şi colobom irian.

Sindromul Rud asociază hipogonadism, retard mental, epilepsie şi ihtioză.

Sindromul Lowe asociază hipogonadism, retard mental, cataractă şi hipotonie.

Sindromul Carpenter asociază hipogonadism, craniostenoză şi agenezie a mâinilor şi picioarelor.

Sindromul Möbius asociază hipogonadism, paralizie oculo-facială, retard mental şi neuropatii periferice.

Sindromul Leopard asociază hipogonadism, hipostatură, lentiginoză, surditate, anomalii pulmonare (8,12,15,18).

BIBLIOGRAFIE

1. Aittomaki K, Herva R, Stenman UH et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3722-3726.
2. Adashi EY, Hennebold JD. Single-gene mutations resulting in reproductive dysfunction in women. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 709-718.
3. Antonelli A, Gandini L, Petrinelli P. Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000 ; 23 : 677-683.
4. Beau I, Tourraine P, Meduri G et al. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the folicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 1352-1359.
5. Beck-Peccoz P, Romoli R, Persani L. Mutations of LH and FSH receptors. *J Endocrinol Invest* 2000 ; 23 : 566-572.
6. Bouvattier C, Christin-Maitre S, Bouchard P. Anomalies génétiques ebtrainant des troubles de la reproduction. *References en Gynecologie Obstetrique* 1996 ; 4 : 317-338.
7. de Roux N, Zoung J. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1597-1602.
8. Gorduza C, Lejeune H, Sayegh M, Pugeat M. Les anomalies génétiques des troubles de la spermatogenese. *Rev Franç Endocrinol Clin* 1998 ; 39 : 5-14.
9. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ et al. Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutationss of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 507-512.
10. Layman LC. Human gene mutations causing infertility. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 153-161.
11. Layman LC, Lee E-J, Peak DB et al. Delayed puberty and hypogonadism caused by a mutations in the follicle-stimulating hormone b-subunit gene. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 607-611.
12. Mak V, Keith AJ. The genetics of male infertility. *J Urol* 1996 ; 156 : 1245-1256.
13. Mattwes CH, Borgato S, Beck-Peccoz P et al., Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nature Genet* 1993 ; 5 : 83-86.
14. Maya-Nunez C, Cuevas-Covarrubias S, Zenteno JC. Contigous gene syndrome due to deletion of the first three exons of the Kallmann gene and complete deletion of the steroid sulphatase gene. *Clin Endocrinol* 1998 ; 48 : 713-718.
15. Meschede D, Horst J. The molecular genetics of male infertility. *Mol Hum Reprod* 1997 ; 3 : 419-430.
16. Pryor L, Kent First M, Muallem A. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997 ; 336 (8) : 534-539.
17. Seminara SB, Oliveira LMB, Beranova M. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2000 ; 23 : 560-565.
18. Thielemans BJF, Spiessens C, Hooghe TD. Genetic abnormalities and male infertility. A comprehensive review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 ; 81 : 217-225.
19. Van Assche E, Bonduelle M. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996 ; 11 : 1-24.
20. Vogt PH, Edelman A, Kirsch S. Human Y chromosome azoospermia factor (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 933-943.
21. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 179-183.
22. Yong EL, Lim LSE, Wang Q. Androgen receptor polymorphisms and muatations in male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000 ; 23 : 573-577.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

REMODELAREA MIOCARDICĂ (I)

R. Artenie[1], Anca Artenie[2], Didona Ungureanu[3], I. Haulică[4], A. Cosovanu[5]
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"
Spitalul Clinic Nr. 2 Iaşi
2 Clinica a IV-a Medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Biochimie
4 Disciplina de Fiziologie
5 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"

MYOCARDIAL REMODELING (Abstract) : Chamber remodeling and myocardial systolic dysfunction play an important role in the development of cardiac failure after myocardial infarction. The process is accompanied by qualitative and quantitative changes in the expression and reexpression of genes regulating cell growth and contractile function. The article tries to explain some of the mechanisms of the myocardial remodeling that permit the modifications and adaptation of the heart to normal and pathological conditions from a clinical point of view and, in the same time, from a molecular point of view. **Key words** : MYOCARDIAL REMODELING, REEXPRESSION OF GENES, CARDIAC FAILURE

Termenul de remodelare miocardică defineşte modificările care apar la nivelul cordului după infarctul miocardic acut : expansiunea ariei de infarct şi rearanjarea geometrică secundară asimetrică a restului ventriculului stâng. Remodelarea miocardică determină creşterea masei şi volumului ventriculului precum şi modificarea formei geometrice a ventriculului stâng (4,6).

În sens mai larg, remodelarea defineşte modificările care apar în diverse condiţii atât la nivelul cordului (la nivel de miocard - atrii, ventriculi - precum şi la nivelul arterelor coronare în diverse situaţii patologice) cât şi la nivelul vaselor arteriale mari (în cadrul hipertensiunii arteriale, aterosclerozei etc.)

Remodelarea miocardică determină modificări care duc la rearanjarea structurilor normale miocardice preexistente. Termenul de remodelare miocardică poate fi utilizat atât în sens fiziologic cât şi fiziopatologic, cu toate că în condiţiile obişnuite acesta este utilizat mai ales în cadrul modificărilor care apar în diverse stări patologice.

Se poate considera că există un proces de remodelare fiziologică şi unul de remodelare patologică.

Remodelarea fiziologică se referă la modificările care apar la nivelul cordului în perioada de dezvoltare intrauterină şi, ulterior, în perioada de creştere, la aşa numita hipertrofie fiziologică care apare după exerciţii fizice intense susţinute (şi care este reversibilă odată cu încetarea antrenamentului fizic intens), precum şi la modificările structurale care apar la persoanele sănătoase odată cu înaintarea în vârstă.

Termenul de remodelare miocardică este utilizat mai ales pentru a defini modificările care apar după infarctul miocardic acut dar şi în diverse alte stări patologice :

- ischemia coronariană cronică (în absenţa infarctului miocardic),
- bolile cardiace congenitale, hipertensiunea arterială, cardiopatiile valvulare, cardiomiopatia hipertrofică, dilatativă şi restrictivă,
- insuficienţa cardiacă (atât în cea cu evoluţie naturală cât şi în modelele experimentale), miocardite de diverse etiologii,
- tahicardii şi tahiaritmii,
- tezaurismoze, boli congenitale ale ţesutului conjunctiv,
- intoxicaţii hormonale clinice sau experimentale cu diverşi hormoni (tiroxină, aldosteron, angiotensina II, catecolamine, somatotrop, estrogeni şi progesteron, mineralo- şi glucocorticoizi etc.),
- excesul de clorură de sodiu, deficitele vitaminice (B_1, B_6 etc.),
- diabetul zaharat şi insuficienţa renală cronică (fiziopatologia remodelării cardiace în ultimele două situaţii are o complexitate deosebită).

Remodelarea miocardică este un proces reversibil parţial sau complet dacă este îndepărtată cauza care l-a determinat. Remodelarea miocardică apare în situaţii clinice care intrică condiţii fiziopatologice diverse, determinismul etiologic fiind rareori unic.

Modificările anatomice care apar în procesul de remodelare miocardică din infarctul miocardic au fost descrise pe larg în literatura de specialitate (5,6,7,10,12).

Remodelarea miocardică din infarctul miocardic include pe lângă procesele de moarte celulară miocardică şi pe cele de fibroză interstiţială şi hipertrofie miocardică. Capacitatea celulelor musculare miocardice de a se hipertrofia precum şi capacitatea celulelor miocardice nemusculare de a se hipertrofia dar şi de a se înmulţi prin mitoză (hiperplazie) au fost dovedite în perioada anilor 1960-1970. S-a crezut o bună perioadă de timp că dezvoltarea postnatală a miocitelor se datorează numai procesului de hipertrofie miocitară, celula musculară miocardică fiind considerată o celulă cu diferenţiere terminală care nu mai poate reintra într-un ciclu celular mitotic. Ulterior a fost evidenţiat faptul că celulele miocardice musculare sunt capabile de diviziune (2,9,13). Indexul mitotic al nucleilor miocitelor musculare este crescut în fazele finale ale insuficienţei cardiace şi la nivelul regiunilor miocardice vecine cu un infarct miocardic acut şi care au supravieţuit acestuia. Procesul de hiperplazie miocardică musculară nu este utilizat în mod obişnuit în remodelarea miocardică. Hiperplazia miocitară reprezintă o rezervă de creştere a miocitelor în acele condiţii patologice care determină leziuni miocardice severe.

Remodelarea miocardică se datorează în esenţă creşterii sarcinii mecanice la care este supus cordul. Adaptarea cardiacă la aceste creşteri ale sarcinii mecanice se realizează prin modificarea exprimării genelor existente la nivelul miocitelor. Se produce astfel reexprimarea unor gene fetale care au fost inactivate după naştere dar şi diminuarea exprimării normale a unor gene active la persoana sănătoasă (4).

Produşii de sinteză sau programele genelor fetale care sunt reexprimate în condiţiile patologice care produc remodelarea miocardică sunt:

-lanţul greu al miosinei – isoforma ßß,
-lanţul uşor al miosinei embrionare ventriculare,
-canalul de calciu IVS3A,
-subunitatea 3α a ATP-azei Na^+, K^+ dependentă,
-comutarea de la oxidarea acizilor graşi la glicoliză,
-subunitatea M a lactatdehidrogenazei,
-subunitatea B a creatinkinazei,
-expresia ventriculară a factorului natriuretic atrial,
-genele care dirijează hipertrofia miocitelor (prin generarea de noi sarcomere).

În acelaşi timp, se produce diminuarea exprimării produşilor de sinteză ai unor gene active la persoana sănătoasă:

-scade activitatea ATP-azei calciu dependentă a reticulului sarcoplasmic,
-scade numărul receptorilor beta 1 adrenergici,
-scade numărul receptorilor M2 muscarinici,
-se diminuează curentul precoce de K^+ I_{to},
-scade sinteza mioglobinei normale.

Modificările exprimării genetice, care apar în cadrul dezvoltării fetale, fac parte dintr-un program secvenţial natural de evoluţie. În cazul procesului de remodelare, reactivarea unor anumite programe genetice fetale sau embrionare se asociază cu existenţa unor programe genetice postnatale care sunt consecinţa interacţiunii organismului cu o serie de factori variabili, complecşi şi aflaţi într-o dinamică permanentă (stimuli externi organismului, stimuli interni ai organismului: hormoni, neurohormoni, neurotransmiţători, vasopeptide diverse etc.), iar rezultatul acestor activări genetice este diferit de cel din perioada intrauterină şi de creştere fiziologică.

Procesul de remodelare miocardică se instalează atunci când cordul este supus unei suprasarcini de presiune şi/sau de volum. Modificarea fundamentală care se produce la nivelul fibrei miocardice în aceste condiţii o reprezintă scăderea vitezei maxime de contracţie a acesteia (V_{max}). Reducerea V_{max} a fibrei miocardice determină un efect benefic la acest nivel deoarece permite miofibrilelor să se contracte cu un consum mai mic de energie. În schimb, la nivelul cordului, scăderea V_{max} reprezintă primul pas care va conduce la scăderea debitului cardiac şi, în final, la instalarea insuficienţei cardiace (1).

Progresia insuficienţei cardiace determină o scădere a proteinelor mioglobinei miocardice şi a ARNm aferent cu până la 40-50%, ceea ce reduce cantitatea de oxigen care ajunge de la hemoglobină la mitocondrii. Sistemul mitocondrial se adaptează la acest deficit energetic prin creşterea numărului de mitocondrii şi reducerea dimensiunilor acestora, ceea ce creşte suprafaţa pentru schimbul de oxigen, iar eficienţa energetică a mitocondriilor rămâne în limite normale sau chiar creşte, deşi numărul de miofibrile în cadrul procesului de remodelare este crescut faţă de normal. De asemenea, în insuficienţa cardiacă se produce o scădere a oxidării acizilor graşi la nivelul cordului, o reducere a activităţii unor enzime mitocondriale (malat- şi glutamat-dehidrogenaza) şi o creştere a glicolizei (11).

În insuficienţa cardiacă apare o captare redusă a calciului la nivelul reticulului sarcoplasmatic al miocitului care se datorează scăderii activităţii Ca^{2+}-ATP-azei sarcoplasmatice. Activitatea genei SERCA2a care codează sinteza izoformei cardiace a Ca^{2+}-ATP-azei este diminuată şi poate fi utilizată ca marker al insuficienţei cardiace (14).

Remodelarea miocardică determină creşterea intervalului Q-T şi Q-T_c şi a duratei potenţialului de acţiune care este modificat de schimbarea activităţii mai multor canale ionice. Activitatea canalelor ionice se poate schimba fie prin modificarea funcţiei canalelor ionice, fie prin modificarea structurală a acestora. Datele din literatura de specialitate pledează pentru modificările structurale ale canalelor ionice care se produc datorită modificării expresiei genelor care codează sinteza canalelor ionice (8,15). Astfel se produce scăderea activităţii canalele ionice ale curenţilor de calciu I_{CaL} şi de potasiu I_{to}. La nivelul sistemului conductor al inimii se produce reapariţia canalelor ionice ale curenţilor I_f, I_{CaT} şi a isoformei α_3 a ATP-azei Na^+/K^+ prin reinducţia unor programe fetale.

La nivelul cordului adult există receptori adrenergici, muscarinici, pentru angiotensina II precum şi receptori nucleari pentru aldosteron, tiroxină şi hormonii glucocorticoizi. În IC densitatea receptorilor β scade cu 29% dar, în stadiile iniţiale ale IC, raportul receptorilor β_1/β_2 rămâne constant, pentru ca ulterior numărul receptorilor β_1 să scadă comparativ cu β_2. De asemenea, numărul receptorilor muscarinici scade, aspect evidenţiat şi de scăderea ARNm corespondent. Numărul receptorilor angiotensinei II (ATR1 şi ATR2) creşte de două până la patru ori în stadiile iniţiale ale remodelării miocardice, dar scade în stadiile finale ale IC (4). Molecula de miozină miocitară este compusă dintr-o pereche de lanţuri grele de miozină (MHC) şi două perechi de lanţuri uşoare de miozină (MLC). Celula miocitară conţine 3 izoforme ale miozinei : V1, V2 şi V3 care conţin aceleaşi lanţuri uşoare ale miozinei, dar diferă între ele prin compoziţia lanţului greu care este αα în izoforma V1, αβ în izoforma V2 şi ββ în izoforma V3. Activitatea acestor izoforme ale miozinei este determinată de conţinutul în ATP-ază, care este localizată la nivelul lanţului greu al miozinei (MHC). Izoforma V1 are conţinutul cel mai mare în ATP-ază având astfel o activitate contractilă mai mare şi mai rapidă decât izoformele V2 şi V3, ultima având activitatea contractilă cea mai diminuată şi cea mai lentă.

Miocardul uman conţine predominant miozină sub forma V3 (forma cu activitate mecanică lentă). În regnul animal, raportul între cele trei izoforme V1, V2 şi V3 variază, funcţie de specia respectivă (de ex. cordul de şobolan conţine predominant izoforma V1, cu activitate mecanică rapidă). Suprasolicitarea cardiacă determină inhibiţia expresiei genelor care codează izoforma V1 (α - MHC, cu activitate mecanică amplă şi rapidă) şi activarea genelor care codează sinteza izoformei V3 (β - MHC, cu activitate mecanică diminuată şi lentă) ceea ce duce la scăderea activităţii ATP-azei şi implicit la scăderea forţei de contracţie şi a vitezei de scurtare a ventriculului stâng (3).

Factorul natriuretic atrial (ANF) este produs la nivelul atriilor în condiţii de distensie atrială. În cazul suprasolicitării ventriculare, se produce creşterea atât a expresiei ANF cât şi a altor peptide natriuretice (peptidul natriuretic de tip C, peptidul natriuretic de tip "cerebral") (16). Activitatea peptidelor natriuretice este considerată un bun marker al suprasolicitării ventriculare. Factorul natriuretic atrial interferează cu guanilat ciclaza la nivelul celulelor ţintă, producând cGMP. Nivelul plasmatic al ANF precum şi nivelul plasmatic şi urinar al cGMP sunt cu atât mai mari cu cât suprasolicitarea ventriculară şi, implicit, insuficienţa cardiacă sunt mai accentuate.

BIBLIOGRAFIE

1 Alpert NR, Mulieri LA, Hasenfuss G. Myocardial chemo-mechanical energy transduction. In : Fozzard A, Haber E, Katz AM, Jennings R, Morgan H, editors. *The Heart and Cardiovascular System*. New York : Raven Press, 1992, 111-128.

2 Astorri E, Bolognesi R, Colla B, Chizzola A, Visioli O. Left ventricular hypertrophy : a cytometric study 42 human hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1977 ; 9 : 763-775.

3 Bouvagnet P, Neveu S, Montoya M, Léger JJ. Developmental changes in the human cardiac isomyosin distribution : an immuno-histochemical study using monoclonal antibodies. *Circ Res* 1987 ; 61 : 329-336.

4 Bristow MR. Management of heart failure. In : Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2001, 635-651.

5 Cohen-Solal A, Himbert D, Guéret P, Gourgon R. Le "remodelage" ventriculaire apres infarctus du myocarde. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991 ; 84 : 847-853.

6 Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995 ; 91 : 2504-2507.

7 Gherasim L, Cinteză M. Infarctul miocardic acut. In : Gherasim L, editor. *Medicina internă*, vol. II, *Bolile cardiovasculare şi metabolice*. Bucureşti, Ed. Medicală 1996, 650-652.

8 Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Res* 1994 ; 28 : 933-946.

9 Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol* 1960 ; 5 : 370-381.

10 Mitchell GF, Pfeffer MA. The role of geometry in left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiol Rev* 1995 ; 3 : 1-8.

11 Peters TJ, Wells G, Oakley CM, Brooksby AB, Jenkins BS et al. Enzymic analysis of endomyocardial biopsy specimens from patients with cardiomyiopathies. *Br Heart J* 1977 ; 39 : 1333-1339.

12 Pfefer JM, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1990 ; 81 : 1161-1172.

13 Quaini F, Cigola C, Lagrasta C, Saccani G, Quaini E et al. End-stage cardiac failure in humans is coupled with the induction of proliferating cell nuclear antigen and nuclear mitotic division in ventricular myocytes. *Circ Res* 1994 ; 75 : 1050-1063.

14 Suko J, Vogel JH, Chidsey CA. Intracellular calcium and myocardial contractility. III. Reduced calcium uptake and ATP-ase of the sarcoplasmic reticulum fraction prepared from chronically failing calf hearts. *Circ Res* 1970 ; 27 : 235-247.

15 Swynghedauw B, Coraboeuf E. Basic aspects of myocardial function, growth and development. Cardiac hypertrophy and failure. In : Willerson JT, Cohn JN, editors. *Cardiovascular Medicine*. New York : Churchill Livingstone, 1994, 771-790.

16 Takahashi T, Allen PD, Izumo S. Expression of A-, B-, C-type natriuretic peptide gene in failing and developing human ventricles : correlation with expression of the Ca^{2+}-ATPase gene. Circ Res 1992 ; 71 : 9-17.

NOUTĂŢI

LEUCONOSTOC SPECIES ŞI PERITONITA LA COPIII CU DIALIZĂ PERITONEALĂ

Leuconostoc species este rar un germene patogen la om, dar poate cauza infecţii la pacienţii cu risc. Autorii descriu cazul unei fetiţe de 7 ani, cu glomerulonefrită cu semilune, ANCA pozitivă, tratată prin dializă peritonelă, şi care dezvolta peritonită cu leuconostoc species. Ea avea un istoric de tratament cu vancomicină şi un scurt tratament imunosupresiv. Peritonita a răspuns favorabil la tratamentul cu ampicilină. Până la data comunicării, în literatura medicală au fost raportate numai 47 cazuri de infecţie cu Leuconostoc, inclusiv cel prezentat ; dintre acestea, 25 au survenit la copii. În privinţa tipului de infecţie cauzat de Leuconostoc, un singur caz a mai fost raportat ca peritonită în cursul dializei peritoneale. Factorii de risc pentru infecţia cu Leuconostoc nu sunt pe deplin clari, dar o condiţie comună asociată este reprezentată de gazda imunocompromisă. *Leuconostoc species* este cu uşurinţă confundat cu *Streptococcus species*, dar acesta posedă o rezistenţă deosebită la vancomicină, în ciuda sensibilităţii la multe alte antibiotice. La pacienţii cu peritonită cu germeni gram pozitivi, *Leuconostoc species* poate fi luat în considerare ca agent etiologic posibil, cu atât mai mult cu cât este notată rezistenţa microorganismului considerat a fi *Streptococcus species* este rezistent la vancomicină (Gillespie RS, Symons JM, McDonald RA. Peritonitis due to Leuconostoc species in a child receiving peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 (11) : 966-968).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS CU ACTIVITATE FARMACOLOGICĂ

Roxana-Georgiana Tauşer[1], **Ortansa Stoica**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Chimie farmaceutică
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Genetică

ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES AS THERAPEUTIC CANDIDATES (Abstract): The potential therapeutic applications of the antisense strategy are illustrated by numerous examples of the oligonucleotides investigated in preclinical and clinical trials especially for antiviral, antiinflammatory, anticancer and antiatherosclerotic activity. The main advantages of the antisense oligonucleotides therapeutic candidates are comparatively discussed with the classical drugs. **Key words**: ANTISENSE THERAPY, ANTIVIRAL ANTISENSE DRUGS, ANTIINFLAMMATORY ANTISENSE OGN, ANTICANCER ANTISENSE OGN, ANTIATHEROSCLEROTIC ANTISENSE OGN

OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS CU ACTIVITATE ANTIVIRALĂ

Obiectivele abordării terapeutice antivirale prin oligonucleotide (OGN) antisens constau în creşterea indicelui terapeutic al medicamentelor, restrângerea numărului de tulpini virale mutante selectate ca rezistente la tratamentele clasice, elaborarea unor agenţi terapeutici cu afinitate, specificitate şi selectivitate superioare, adresabilitatea faţă de noi ţinte-genice esenţiale replicării virale (19).

Oligonucleotidul antisens fosforotioat 21-mer *Fomivirsen sodium (ISIS 2922)* este destinat tratamentului retinitei refractare cu citomegalovirus (CMV) survenite pe fondul unei microvasculopatii la pacienţi seropozitivi. Introdus în testare clinică din 1996, Fomivirsen sodium a demonstrat capacitatea de a inhiba replicarea tulpinilor CMV rezistente la tratamentele cu inhibitori ai ADN-polimerazei (foscarnet, ganciclovir, cidofovir) (9,20).

Fomivirsen sodium reprezintă primul medicament oligonucleotidic antisens acceptat de FDA în iulie 1998, fiind comercializat sub denumirea de VITRAVENE®.

Fomivirsen sodium (ISIS 2922) oferă o strategie terapeutică antivirală care se remarcă prin (9,20,23):

- *activitate antivirală eficientă*, în urma administrării locale repetate a unor concentraţii terapeutice, capabilă să amelioreze prognosticul rezervat (cecitate) al retinitelor refractare cu citomegalovirus la pacienţi imunocompromişi;
- *absenţa efectelor adverse sistemice* şi a *interacţiunilor medicamentoase*;
- *posibilitatea administrării concomitente a medicamentelor antivirale pe cale sistemică* pentru supresia viremiei cu CMV, cu potenţiale efecte aditive cu fomivirsen intraocular;
- *efecte antivirale aditive* prin asociere cu inhibitori ai ADN-polimerazei;
- *eficacitate* în cazul *retinitelor cu CMV "refractare clinic"*;

- *beneficiu terapeutic prelungit* pentru pacienţii lipsiţi de alte alternative terapeutice.

Ribozime "hammerhead" ("cap de ciocan") *şi "hairpin" ("ac de păr")*, elaborate să se fixeze la secvenţe specifice, înalt conservate din genomul viral (HIV-1 şi virusul hepatitei B) şi să inactiveze ireversibil prin clivare catalitică transcriptele ţintă, se află în faza de testare *in vitro* pentru tratamentul diverselor infecţii virale. Astfel, ribozime "hammerhead" anti-*gag* sunt capabile să inhibe replicarea virusului HIV într-o linie de celule T umane (11,23).

STRATEGIA ANTISENS ÎN TERAPIA ANTINEOPLAZICĂ

Concepţiile moderne asupra carcinogenezei permit dezvoltarea unor noi strategii terapeutice care vizează fie inhibarea creşterii şi proliferării tumorale prin blocarea transducţiei semnalelor mitogene, fie inducţia specifică a apoptozei celulelor care au dobândit fenotip malign. Oligonucleotidele antisens s-ar putea înscrie în aceste modalităţi terapeutice de viitor care, spre deosebire de tratamentele antineoplazice actuale, s-ar remarca prin (7):

- înalta specificitate faţă de ţintele moleculare cu rol bine definit în transformarea malignă a celulelor;
- îmbunătăţirea eficacităţii;
- lărgirea indicelui terapeutic;
- ameliorarea tolerabilităţii dozelor eficace;
- evitarea rezistenţei multiple la citostatice a tumorilor.

Construcţii antisens de tip fosfodiester, conjugate cu poli(L-lizina), fosforotioat, fosforamide, OGN mixte fosforotioat/fosfodiester sau ribozime au vizat în intervenţia terapeutică potenţiale **ţinte neoplazice** dintre care se pot cita (7,17):

oncogene mutante şi oncoproteinele codificate de acestea (*ras*, c-raf kinaza, *c-myc, c-myb, c-fos, c-jun, bcl-2, bcr-abl*);

factori de transcripţie nucleari (PCNA, p120);

factori de creştere şi receptori ai acestora (EGFR, PDGF-A, TGF-b, IGF-IR, bFGF, c-erbB2 sau HER-2);

proteaze implicate în metastazare (matrilizina, activator al plasminogenului de tip urokinază);

molecule de adeziune (NF-kB p65);

proteine şi gene codante responsabile de rezistenţa pleiotropică dobândită a celulelor tumorale la medicamentele clasice, "multidrug resistance" - MDR (glicoproteina P, Pgp şi gena *mdr*-1).

Oligomeri antisens anti-receptorul de suprafaţă a activatorului plasminogenului urokinase-like (uPAR) transfectaţi unei linii celulare umane de carcinom epidermoid au redus expresia ARNm al uPAR şi sinteza proteinei respective cu 50-75%; celulele având cel mai scăzut nivel al uPAR s-au caracterizat prin diminuarea ratei de multiplicare şi prin grade de invazivitate semnificativ mai reduse *in vivo* (22). Analog, *supresia expresiei matrilizinei prin oligonucleotide antisens* a inhibat procesul de metastazare hepatică a cancerelor de colon (29).

Ribozime ***"hammerhead"***, prin *clivarea transcriptului Pgp în celulele maligne rezistente* au redus semnificativ sinteza glicoproteinei P şi au restabilit sensibilitatea acestora la medicamentele chimioterapice antineoplazice (24).

Oligonucleotidele antisens direcţionate împotriva ARNm de fuziune bcr-abl au scăzut cu 80-90% tendinţa de formare *in vitro* a coloniilor de blaşti comparativ cu celulele tratate cu ODN control sens şi nonsens, iar la testarea *in vivo* au redus nivelele transcriptului *bcr-abl* şi numărul celulelor leucemice, au îmbunătăţit rata de supravieţuire şi au diminuat proliferarea clonală a celulelor blastice în asociere cu doze mici de Mafosfamid. Oligonucleotidele antisens ar putea fi utilizate pentru eliminarea *ex vivo* a celulelor leucemice din măduva prelevată de la bolnav în scopul transplantului autolog de măduvă osoasă (26).

Eficacitatea in vivo a oligonucleotidelor fosforotioat antisens specifice c-myb în tratarea leucemiei mieloide cronice este susţinută de efectele dozelor de 100 mg/zi timp de 7 sau de 14 zile administrate unor şoareci profund imunodeprimaţi (SCID = severely combined immunodeficient) cărora li s-au injectat celule leucemice K562 exprimând oncogenele *c-myb* şi *bcr-abl*: creşterea ratei de supravieţuire, diminuarea până la anulare a metastazelor nervoase şi scăderea cu 50% a infiltratelor leucemice ovariene.

Evaluarea clinică a *ISIS 3521 şi ISIS 5132* care s-au administrat pe cale i.v. unor pacienţi cu *diverse tipuri de cancer*, sub forma a două regimuri terapeutice constând fie din doze cuprinse între 0.15 şi 2.5 mg/kg/zi de 3 ori/săptămână, timp de 3 săptămâni, cu reluarea schemei după 1 săptămână de pauză, fie din doze de 0.5-1.5 mg/kg/zi timp de 21 de zile cu repetare după 1 săptămână liberă, a permis desprinderea următoarelor aprecieri (5,6,17):

- dozele administrate sunt bine tolerate şi nu induc efecte toxice cumulative;
- progresia tumorală se stabilizează, dependent de tipul şi stadiul evolutiv al acesteia;
- profilul farmacocinetic este analog celui descris în general pentru oligonucleotidele fosforotioat, clearance plasmatic rapid şi metabolizare sub acţiunea nucleazelor;
- modificările anafilatoxinelor C3a şi C5a, prelungirea timpului de tromboplastină parţial activată, alterarea proteinei renale de legare a retinolului sau a N-acetil-b-glucozaminidazei sunt lipsite de semnificaţie clinică şi atestă absenţa potenţialului toxic imunostimulator, asupra coagulării şi la nivel renal.

Clivarea transcriptelor unor oncogene dominante prin intermediul ribozimelor "hammerhead" sau "hairpin" prefigurează una dintre cele mai eficiente strategii de inactivare genică în terapia bolilor neoplazice (10,15,23).

O diversitate de ţinte moleculare ARNm ilustrează aplicabilitatea ribozimelor în terapia bolilor neoplazice (3,27):

- ARNm de fuziune, exemplificat prin *bcr/abl, Ig/bcl, esk/NPM, dek/can*;
- ARNm al genelor reglatoare ale ciclului celular, cum ar fi kinazele ciclin-dependente *cdk2*;
- ARNm al genelor antiapoptotice ca *bcl2, bcl-x*, IL-6, IL-9;
- ARNm al genelor de semnalizare intracelulară, de exemplu *c-ras, H-ras*;
- ARNm al factorilor de transcriere, cum ar fi: *c-myc, N-myc, c-myb, c-fos, c-jun*;
- ARNm al genelor de rezistenţă la citostatice: MDR1, MGMT topoizomeraza.

CANDIDAŢI ANTISENS CU ACŢIUNE ANTIINFLAMATOARE

ICAM-1 ("intercellular adhesion molecule") reprezintă o *ţintă terapeutică* valoroasă într-o *varietate de boli inflamatorii şi autoimune* deoarece (2,25). ISIS 2302 s-a dovedit cel mai eficient oligonucleotid antisens de primă generaţie aparţinând clasei fosforotioat, capabil să inhibe selectiv expresia citokin-indusă a ICAM-1 într-o varietate de tipuri celulare umane *in vitro* şi să blocheze adeziunea leucocitelor la celulele endoteliale activate, precum şi semnalele costimulatoare pentru limfocitele T (1).

Rezultatele fazei I a trialului clinic au evidenţiat că regimurile terapeutice administrate de ISIS 2302 sunt *bine tolerate*, singurele *efecte secundare* - prelungirea timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT) şi creşterea concentraţiei fracţiunii C3a - sunt: *tranzitorii* revenind spontan la valorile bazale după 2-4 ore de la terminarea perfuziei; *dependente de concentraţia* plasmatică a ISIS 2302 şi a oligonucleotidelor antisens totale (peste 1.5 mg/ml) observându-se numai la doze mari; *neinfluenţate* de schemele terapeutice cu *multiple doze*.

Faza a II-a a trialului clinic, în curs de derulare, vizează testarea terapeutică pilot a ISIS 2302 administrat unui număr de 20-40 voluntari, sub formă perfuzabilă (2 h) în doze de 0.5-2 mg/kg, de 3 ori pe săptămână, pe durata a 2-4 săptămâni, având următoarele indicaţii: boala Crohn, colita ulcerativă, artrita reumatoidă, psoriazis, profilaxia rejetului de allogrefă renală.

ISIS 2302 se dovedeşte a fi un *agent terapeutic antisens bine tolerat şi eficient în tratamentul bolii Crohn active corticodependente*, deoarece, la sfârşitul unui tratament de 1 lună, remisiunea clinică a bolii la pacienţi trataţi cu ISIS 2302 comparativ cu placebo a fost de 47% vs. 0%, diminuarea indicelui endoscopic de severitate (EIS) de -56% vs. -46%, scăderea indicelui de activitate a bolii Crohn (CDAI) de -38% vs. -13%, eficacitate comparabilă cu cea a imunoglobulinelor anti-TNF, anti-IL 10 ori a metotrexatului. La acestea, se adaugă *diminuarea statistic semnificativă şi durabilă (5 luni) a dozei zilnice medii necesare de corticosteroizi la pacienţii trataţi cu ISIS 2302, comparativ cu lotul placebo*. Se consideră că latenţa medie a răspunsului clinic la ISIS 2302 este de aproximativ 25 de zile (30).

În curs de desfăşurare, se află trialuri clinice analoge ca design cu cele aplicate pentru boala Crohn, menite să dovedească eficacitatea terapeutică a ISIS 2302 în artrita reumatoidă, colita ulcerativă şi psoriazis. De asemenea, *adăugarea ISIS 2302 la terapia standard (prednison şi ciclosporină A) pentru transplantele renale ar putea reduce semnificativ incidenţa rejetului acut de allogrefă renală* raportată în cazul administrării acesteia (40-50% în primele 3-6 luni post-transplant), *evitând toxicitatea altor medicamente ca micofenolat de mofetil* (18).

OGN ANTISENS CU EFECTE ANTIATEROGENE

Formarea plăcilor de aterom ar putea fi prevenită de un oligonucleotid fosforotioat 20-mer direcţionat împotriva factorului de transformare a creşterii TGF-b1, deoarece acesta a blocat producerea TGF-b1 în culturi de celule endoteliale şi a indus scăderea biosintezei proteoglicanilor de tip condroitin-sulfat atât în celulele endoteliale, cât şi în celulele musculare netede vasculare, efecte a căror intensitate s-a dovedit a fi dependentă de doza oligonucleotidului antisens (14,16).

Oligonucleotide antisens fosforotioat anti-kinaza ciclin-dependentă cdk-2, respectiv anti-antigenul nuclear al proliferării celulare PCNA ("proliferating cell nuclear antigen"), după o singură aplicare intraoperatorie, au dovedit capacitatea de a întârzia sau bloca procesul aterogen accelerat din grefele vasculare utilizate în tratamentul chirurgical al bolii arteriale ocluzive (12).

De asemenea, administrarea sistemică a unui conjugat oligodezoxinucleotidic cu asialglicoprotein-poli (L-lizina), ale cărui avantaje farmacocinetice faţă de ODN constau în favorizarea captării hepatice şi diminuarea degradării plasmatice a ODN, a demonstrat efecte antiaterosclerotice concretizate în creşterea nivelelor plasmatice ale HDL-colesterolului şi reducerea celor ale LDL-colesterolului, ca urmare a inhibării specifice, temporare, a genei care codifică proteina de transfer a esterilor colesterolului CETP ("cholesterilester transfer protein") (28).

PREVENIREA RESTENOZEI POST-ANGIOPLASTIE

Tehnologia antisens a permis elucidarea rolului reglator al citokinelor, factorilor de creştere, proto-oncogenelor, kinazelor ciclin-dependente, al altor semnale stimulatoare ale creşterii şi diviziunii celulare asupra proceselor de remodelare vasculară, proliferare a celulelor musculare netede şi de formare a matricei extracelulare. În planul terapeuticii medicale, posibile utilizări în profilaxia restenozei consecutive angioplastiei cu balonaş sunt susţinute de o serie de rezultate experimentale dintre care se citează (16):

- capacitatea fosforotioaţilor (PS-ODN) antisens direcţionaţi împotriva transcriptelor *c-myc, c-myb, cdc2, cdk2, NF-kB,* de a reduce nivelele moleculelor de ARNm corespunzătoare şi acumularea intimală a celulelor musculare netede, consecutiv unei singure aplicaţii locale pe leziunea arterială sau a unei administrări prin cateter a PS-ODN în gel de pluronic ;
- inhibarea completă, durabilă (aproximativ 8 săptămâni) şi dependentă de doză a proliferării neointimale a celulelor musculare netede indusă de combinaţii sinergice alcătuite din fosforotioaţi antisens destinaţi să hibridizeze cu ARNm al cdc-2 kinazei, respectiv al PCNA, care au fost administrate fie sub formă de lipozomi HVJ ("hemaglutinating virus of Japan"), fie cu ajutorul unei minipompe osmotice periadventiciale.

BIBLIOGRAFIE

1. Bennett CF, Condon TP, Grimm S, Chan H, Chiang MY. Inhibition of endothelial cell leukocyte adhesion molecule expression with antisense oligonucleotide. *J Immunol* 1994 ; 152 : 3530-3541.
2. Bennett CF, Condon TP. Use of Antisense Oligonucleotides to Modify Inflammatory Processes. In : Crooke ST, editor. *Antisense Research and Application*. Berlin : Springer-Verlag, 1998, 371-385.
3. Cobaleda C, Snachez-Garcia I. In vivo inhibition by a site-specific catalytic RNA subunit of RNase P designed against the BCR-ABL oncogenic products : a novel approach for cancer treatment. *Blood* 2000 ; 95 : 731-737.
4. Davidkova G, Weiss B. Pharmacological Inhibition of Dopaminergic and Other Neurotransmitter Receptors Using Antisense Oligodeoxynucleotides. *Handb Exp Pharm* 1998 ; 131 : 263-301.
5. Dean NM, McKay R. Inhibition of protein kinase C-a expression in mice after systemic administration of phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotides. *Proc Natl Acad Sci* 1994 ; 91 : 11762-11766.
6. Dorr FA, Kisner DL. Antisense Oligonucleotides to Protein Kinase C-a and C-raf Kinase : Rational and Clinical Experience in Patients with Solid Tumors. In : Crooke ST, editor, *Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin : Springer-Verlag, 1998, 464-473.
7. Fabbro D, Muller M, Geiger T. Antisense Oligonucleotides and Their Anticancer Activities. In : Crooke ST, editor. *Antisense Research and Application*. Berlin : Springer-Verlag, 1998, 395-414.
8. Gyurko R, Wielbo D, Phillips MI. Antisense inhibition of AT1 receptor mRNA and angiotensinogen mRNA in the brain of spontaneously hypertensive rats reduces hypertension of neurogenic origin. *Regul Pept* 1993 ; 49 : 167-174.
9. Hutcherson SL. Clinical Antiviral Activities, In : Crooke ST, editor. *Antisense Research and Application*. Berlin : Springer-Verlag, 1998, 445-455.
10. James HA, Gibson I. The therapeutic potential of ribozymes. *Blood* 1998 ; 91 : 371-382.
11. Leavitt MC. et al. Transfer of an anti-HIV-1 ribozyme gene into primary human lymphocytes. *Hum Gene Ther* 1994 ; 5 : 1115-1120.
12. Mann MJ et al. Genetic engineering of vein grafts resistant to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1995 ; 92 : 4502-4506.
13. McMahon BM et al. Intraperitoneal injection of antisense peptide nucleic acids targeted to the mu receptor decreases response to morphine and receptor protein levels in rat brain. *Brain Res* 2001 ; 904 : 345-349.
14. Merrilees MJ, Scott L. Antisense S-oligonucleotide against transforming growth factor-b1 inhibits proteoglycan synthesis in arterial wall. *J Vasc Res* 1994 ; 31 : 322-329.

15. Miron L, Sandovivi I. Terapia genică în cancer. In : *Oncologie generală*, Bacău : Egal, 2000, 319-329.
16. Monia BP, Dean NM. Pharmacological Activity of Antisense Oligonucleotides in Animal Models of Disease. In : Crooke ST, editor. *Antisense Research and Application.* Berlin : Springer-Verlag, 1998, 427-440.
17. Monia BP, Johnston JF, Geiger T, Muller M, Fabbro D. Antitumor activity of a phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotide targeted against c-raf kinase. *Nat Med* 1996 ; 2 : 668-675.
18. Monteith DK et al. Immune stimulation – a class effect of phosphorothioate oligodeoxynucleotides in rodents. *Anticancer Drug Des* 1997 ; 12 : 421-432.
19. Nichols WG, Boeckh M. Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections. *J Clin Virol* 2000 ; 16 : 25-40.
20. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999 ; 57 : 375-380.
21. Qin ZH. et al. D2 dopamine receptor antisense oligodeoxynucleotide inhibits the synthesis of a functional pool of D2 dopamine receptors. *Mol Pharmacol* 1995 ; 48 : 730-737.
22. Quattrone A, Fibbi G, Anichini E, Zamperini A, Cappacioli S, del Rosso M. Reversion of the invasione phenotype of transformed human fibroblasts by inhibition of urokinase receptor gene expression. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 90-98.
23. Rogers SC, Sullenger AB, George LA Jr. Gene Therapy. In : Hardman and Limbird, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGraw-Hill Companies Inc., 10th edition, 2001, 81-112.
24. Scanlon KJ, Ishida H, Kashani-Sabet M. Ribozyme-mediated reversal of multidrug-resistant phenotype. *Proc Natl Acad Sci* 1994 ; 91 : 11123-11136.
25. Shanahan WR Jr. Properties of ISIS 2302, an Inhibitor of Intercellular Adhesion Molecule-1 in Humans. In : Crooke ST, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin : Springer-Verlag, 1998, 499-523.
26. Skorski T et al. Suppression of Philadelphia leukemia cell growth in mice by bcr-abl antisense oligodeoxynucleotide. *Proc Natl Acad Sci* 1994 ; 91 : 4504-4517.
27. Ştefănescu DT, Călin AG. Gena - un concept în continuă evoluţie. In : Ştefănescu DT, Călin AG, Ştefănescu FC, editors. *Genetică Medicală. Progrese recente.* Bucureşti : Editura Tehnică, seria Medicină, 1998, 13-47.
28. Sugano M, Makino N. Changes in plasma lipoprotein cholesterol levels by antisense oligodeoxynucleotide against cholesteryl ester transfer protein in cholesterol-fed rabbits. *J Biol Chem* 1996 ; 271 (32) : 19080-19083.
29. Witty JP et al. Modulation of matrilysin levels in colon carcinoma cell lines affects tumorigenicity *in vivo. Cancer Res* 1994 ; 54 : 4805-4816.
30. Yacyshyn B et al. Efficacy and safety of ISIS 2302 (ICAM-1 antisense oligonucleotide) treatment of steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterol* 1997 ; 112 : 1123-1129.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

TULBURĂRI ENDOCRINO-METABOLICE ÎN STRESUL CRONIC

Manuela Ciocoiu, Veronica Colev-Luca, Magda Bădescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziopatologie

ENDOCRINE-METABOLIC DISTURBANCES IN CHRONIC STRESS (Abstract) : This review focuses on the neuroendocrine infrastructure of the adaptive response to chronic stress and on its concerted effects on behavior, the major endocrine axes and immune systems. Cytokines such as TNF-α, IL-1, and IL-6 and other humoral mediators of inflammation are potent activators of central stress-responsive neurotransmitter systems, constituting the afferent limb of a feedback loop from the immune/inflammatory system to the central nervous system. Steroid hormones influence a variety of neuroendocrine events, including brain development, sexual differentiation and reproduction. Hormones elicit many of these effects by binding to neuronal steroid receptors, which are members of a nuclear receptor superfamily of transcriptional activators. Nuclear receptor coactivators enhance the transcriptional activity of steroid receptors. **Key words :** CHRONIC STRESS, NEUROENDOCRINE AXIS, IMMUNE SYSTEM

Reacţia de răspuns a organismului la stres - care depinde de durata acţiunii agentului stresor - este mediată de interacţiunea complexă dintre sistemul nervos, endocrin, imun şi hematopoietic, fiecare dintre ele transmiţând sau primind semnale activatoare sau inhibitoare. Mecanismele de activare neuroendocrină sunt reprezentate de mecanismele cortico-subcorticale, intervenţia sistemului vegetativ central şi periferic precum şi de hormonii de stres (1).

AXA ENDOCRINO-METABOLICĂ

Activarea axei hipotalamo-hipofizo-adrenale (HPA) este asociată cu descreşterea producerii hormonului care stimulează tiroida şi inhibarea conversiei tiroxinei inactive la compusul mult mai activ biologic triiodotironină în ţesuturile periferice (fig. 1). Ambele modificări sunt cauzate de către nivelurile crescute ale glucocorticoizilor şi, în mod aparent, servesc la conservarea energiei în timpul stresului. În cazul stresului inflamator, inhibarea secreţiei hormonului tireotrop (TSH) şi blocarea de deiodinază periferică poate fi explicată şi prin activitatea directă a citokinelor inflamatorii asupra unităţii hipotalamic-pituitară şi/sau a ţesuturilor periferice.

Glucocorticoizii nu au numai efecte profund inhibitorii asupra hormonului de creştere (GH) şi producerii de steroid gonadal, dar antagonizează totodată acţiunile acestor hormoni asupra catabolismului ţesutului gras şi anabolismului muşchilor şi oaselor. Astfel, stresul cronic prin activarea axei metabolice poate să crească adipozitatea viscerală, să descrească masa slabă a organismului (oase şi muşchi) şi să suprime activitatea osteoblastică (2).

Dar fenotipul de obezitate centrală şi masă uscată descrescută este întâlnit la pacienţii cu sindromul Cushing, precum şi la cei cu depresie melancolică sau anxietate cronică asociată sindromului X metabolic (obezitate viscerală, rezistenţa la insulină, dislipidemia, hipertensiune arterială sau sindrom pseudo-Cushing).

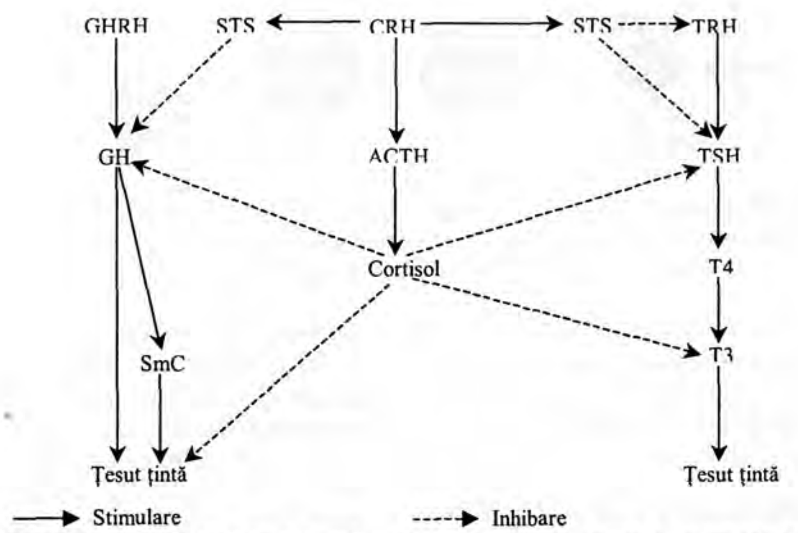


Fig. 1. Interacţiunile axei hipotalamo-hipofizo-adrenale cu axa creşterii şi a tiroidei. GHRH - hormonul eliberator al hormonului de creştere ; STS - somatostatin ; TRH - hormonul eliberator de tireotropină ; GH - hormon de creştere ; TSH - hormonul stimulator al tiroidei, T_4 - tiroxina, T_3 - triiodotironina ; SmC - somatomedin C (Chrousos, 1998).

Deoarece creşterea gluconeogenezei este o trăsătură caracteristică răspunsului la stres, atât rezistenţa la insulină indusă de glucocorticoizi, cât şi activarea axei HPA pot contribui într-o anumită măsură la controlul pacienţilor diabetici în perioadele de stres cronic. Glucocorticoizii induc, în mod progresiv, creşterea adipozităţii viscerale, cauzând în mod direct rezistenţa la insulină şi deteriorarea controlului glicemic la pacienţii cu diabet zaharat. Astfel, stresul cronic participă - într-un cerc vicios - la creşterea glicemiei, colesterolemiei şi a necesarului de insulină.

FUNCŢIA NEURO-ENDOCRINĂ ŞI ROLUL COACTIVATORILOR RECEPTORILOR NUCLEARI

Studiile efectuate *in vitro* au evidenţiat o modificare conformaţională a receptorului steroid după legarea hormonului, ce va cauza disocierea proteinei de şoc termic, permiţând dimerizarea receptorului (3). Acest receptor dimer se leagă de elementele de răspuns steroid ale genelor ţintă şi alterează rata transcripţiei genelor. S-a emis ipoteza că hormonii steroizi alterează prin intermediul receptorilor corespunzători transcripţia genelor neuronale, rezultând modificări în evenimentele neuroendocrine legate de hormonii steroizi (fig. 2).

Recent a fost descrisă o nouă clasă de proteine denumite *coactivatori ai receptorilor nucleari* implicaţi în creşterea activităţii transcripţionale în vitro, mediată de receptorii steroizi (4). Influenţa pe care stresul cronic o are asupra evenimentelor neuroendocrine steroid-sensibile trebuie să ia în considerare reglarea acestor coactivatori ai receptorilor nucleari ca un mecanism potenţial (5). Prin tehnici de imunohistochimie, s-a demonstrat că numeroşi neuroni ai hipotalamusului ventro-medial, regiune critică pentru reglarea comportamentului reproductiv la femele (6) coexprimă receptorii steroizi şi coactivatorii lor

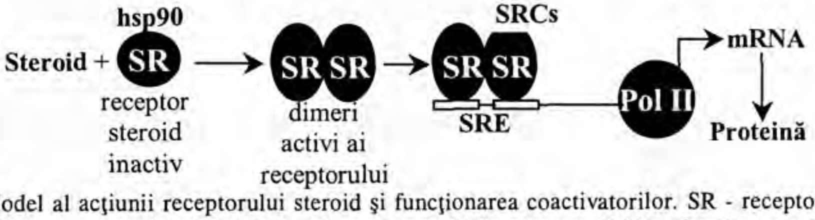


Fig. 2. Model al acţiunii receptorului steroid şi funcţionarea coactivatorilor. SR - receptor steroid ; hsp90 - heat shock protein 90 ; SRE - element steroid de răspuns, SRCs - familia coactivatorilor receptorului steroid ; Pol II -polimeraza II-RNA (Tetel, 2000)

nucleari (7). Prezenţa sau absenţa coactivatorilor în aceşti neuroni este un mecanism posibil prin care responsivitatea la steroizi poate fi reglată la nivel neuronal în mod individual (8).

EFECTELE REACŢIEI IMUNE/ INFLAMATORII DIN STRESUL CRONIC

Alături de sistemul neuro-endocrino-vegetativ, cu care are strânse relaţii bidimensionale, sistemul imun este considerat un sistem vital de reglare a activităţii tuturor componentelor organismului, realizând coordonarea eforturilor celulare şi tisulare de apărare, în condiţii de stres cronic.

Citokinele inflamatorii TNF-α, IL-1 şi IL-6 pot cauza stimularea axei HPA la toate cele trei niveluri *in vivo*, singure sau în sinergie una cu cealaltă (9). În plus, toate aceste citokine stimulează în mod direct secreţia de corticotropin-releasing-hormon (CRH) hipotalamică *in vitro* (10). În condiţii de stres, creşterea sintezei de CRH se asociază cu sinteza crescută de arginin-vasopresină (AVP).

În timpul stresului este activat sistemul autonomic care exercită efecte sistemice prin inducerea secreţiei de IL-6 în circulaţia sistemică. Intervenţia IL-6 se realizează prin creşterea secreţiei de glucocorticoizi şi prin directa suprimare a secreţiei de TNFα şi IL-1. Ca urmare, IL-6, principala citokină endocrină, joacă un rol primar în stimularea imunităţii în axa HPA umană (11) ; la bărbaţi, IL-6 este un activator extrem de puternic al axei (12). La doze mari, IL-6 stimulează şi creşterile periferice de AVP.

Unii eicosanoizi, factorul de activare plachetară (PAF) şi factorul de creştere epidermică intervin în activarea axei HPA, prin eliberarea crescută de CRH (13). Este încă neclar, care dintre aceste efecte sunt endocrine şi care sunt autocrine sau paracrine. Citokinele, cum sunt TNF-α şi factorul β de transformare a creşterii, exercită efecte negative asupra activităţii axei HPA.

Combinaţia de cortisol şi catecolamine, ridicată în timpul stresului, poate influenţa fenotipul T-helper (Th) al unui individ prin inhibarea secreţiei de IL-12 şi stimularea secreţiei IL-10 de către macrofage (14). O modificare de la răspunsul celular la predominanţa răspunsului imuno-umoral poate fi întâlnită într-o situaţie cronic maladaptativă.

Sindromul depresiei melancolice la adult reprezintă un exemplu de prototip de activare dereglată a răspunsului generalizat la stres, conducând la activarea cronică a axei HPA şi a sistemului locus ceruleus/sistem simpatic norepinefrinic (LC/NE) precum şi la imunodepresie relativă. Excreţia de cortisol este crescută şi răspunsul ACTH-ului plasmatic la CRH exogen este redus. Aceste date sugerează faptul că în stresul cronic există o hipersecreţie de CRH, care poate participa în iniţierea sau/şi perpetuarea unui ciclu vicios (15).

Datorită stresului cronic, pacienţii cu depresie melancolică pot dezvolta câteva sechele somatice severe, cum ar fi osteoporoza, variind gradele şi tiparele sindromului metabolic X (fig. 3). Astfel, un studiu al densităţii minerale a oaselor la femei tinere cu depresii recurente a relevat prezenţa unei osteoporoze semnificative (16). În osteoporoză şi sindromul metabolic X (17), pacienţii cu depresie melancolică dezvoltă variate grade de dislipidemie, ateroscleroză şi deci afecţiuni cardiovasculare.

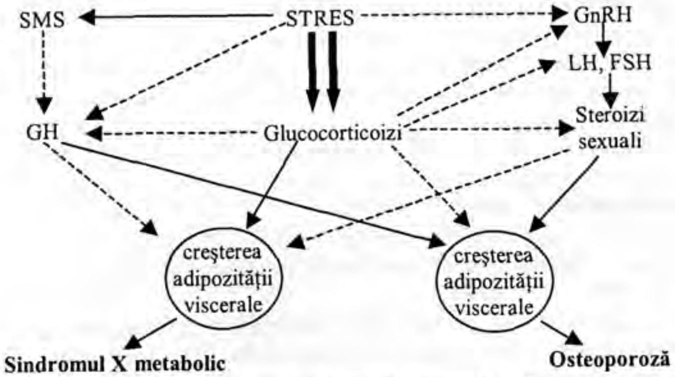


Fig. 3. Efectele stresului cronic asupra metabolismului ţesutului adipos şi masei osoase. SMS - somatostatin ; GH - hormon de creştere ; GnRH - hormonul eliberator de gonadotropină ; LH - hormonul luteinizant ; FSH - hormonul foliculo-stimulator (Tsigos, 1998)

Deoarece comportamentul este coordonat de CRH, adaptarea neuroendocrină, autonomică şi imunologică din timpul situaţiilor de stres cronic şi creşterea producerii de CRH explică manifestările neuroendocrine, metabolice şi imune patologice (18). Fiecare dintre aceste manifestări poate fi ameliorată sau accentuată de către make-up-ul genetic şi constituţional al individului.

CONCLUZII

Tulburările nervoase şi endocrine pot compromite funcţiile imune, iar unii mediatori solubili ai răspunsului imun pot, la rândul lor, influenţa funcţiile sistemului nervos şi endocrin.

Solicitările somato-viscerale induse de stresul cronic declanşează iniţial tulburări funcţionale reversibile, iar ulterior pot induce leziuni organice severe. Consecinţele expunerii la stresul cronic sunt compromiterea calităţii vieţii acestor pacienţi şi scurtarea speranţei lor de viaţă cu 15-20 de ani.

BIBLIOGRAFIE

1. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders : Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1995 ; 267 : 1244-1252.
2. Yanovski JA, Yanovski SZ, Gold PW. Differences in corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin and cortisol before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1874-1878.
3. Bamberger CM, Schulte HM. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity. *Endocrinol Rev* 1997 ; 17 : 221-244.
4. Shim WS, DiRenzo J, DeCaprio JA et al. Segregation of steroid receptor coactivator-1 from steroid receptors in mammary epithelium. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 208-213.
5. McKenna NJ, Xu J, Nawaz Z et al. Nuclear receptor coactivators : multiple enzymes, complexes, multiple functions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999 ; 69 : 3-12.
6. Auger AP, Tetel MJ, McCarthy MM. Steroid receptor coactivator-1 mediates the development of sex specific brain morphology and behavior. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 7551-7555.

7. Onate SA, Boonyaratanakornkit V, Spencer TE et al. The steroid receptor coactivator-1 contains multiple receptor interacting and activation domains that cooperatively enhance the activation function I (AF1) and AF2 domains of steroid receptors. *J Biol Chem* 1998; 273: 12101-12108.
8. McEven BS. Steroid hormone actions on the brain: when is the genome involved? *Horm Behav* 1994; 4: 396-405.
9. Reincke M, Allolio B, Arlt W et al. Impairment of adrenocortical function associated with increased plasma tumor necrosis factor-a and interleukin-6 concentrations. *NeuroImmunoModulation* 1994; 1: 14-22.
10. Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. Hormonal regulation of human corticotropin releasing hormone gene expression: Implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocrinol Rev* 1997; 15: 409-420.
11. Mastorakos G, Chrousos GP. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic- pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 27: 1690-1694.
12. Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R et al. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 1997; 66: 54-62.
13. Luger A, Calogero A, Kalogeras K et al. Interaction of epidermal growth factor with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Potential physiologic relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 66: 334-337.
14. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL et al. Modulatory effects of glucocorticoid and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: Clinical implications. *Proc Assn Am Phys* 1996; 108: 374-381.
15. Webster EL, Elenkov IJ. The role of corticotropin-releasing hormone in neuro-endocrine-immune interactions. *Mol. Psychiatry* 1997; 2: 368-372.
16. Michelson D, Stratakis C, Hill IY et al. Bone mineral density is decreased in women with depression. *N Engl J Med* 1996; 335: 1176-1181.
17. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: Shared features with metabolic syndrome X and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1996; 43: 645-656.
18. Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: Its relation to the hormonal milieu, growth, and development. *Growth Genet.ÂHorm* 1997; 13: 1-8.

NOUTĂŢI

GUST ŞI RECEPTORI GUSTATIVI

Cercetătorii C. Zuker şi N. Ryab au identificat o serie de proteine care intră în constituţia receptorilor gustativi pentru moleculele dulci şi amare. Un receptor denumit de cei doi cercetători T1R1+3, este activat, la mamifere, de diferiţi aminoacizi. Complexul molecular este format, de fapt, din doi receptori gustativi cunoscuţi deja (T1R1 şi T1R3) şi detectează aminoacizii formă *L* (necesari organismului) dar nu şi formele lor *D*. Identificarea receptorilor pentru diferite molecule (dulci, amare) a permis definirea unei familii T1R de receptori gustativi. Prin inserţie genică celule studiate *in vitro* au devenit purtătoare ale acestor receptori, în diferite asocieri şi au permis studiul răspunsului la activarea cu diferiţi aminoacizi responsabili de gustul dulce sau amar. În acest mod s-a constatat că unele asocieri de receptori nu detectează anumite gusturi în timp ce altele amplifică gustul iniţial. Studiile sunt importante în primul rând pentru înţelegerea mecanismelor senzaţiilor gustative dar şi pentru descoperirea de noi molecule care pot amplifica o anumită senzaţie gustativă, care vor fi, cu siguranţă, larg folosite în industria alimentară (This H. Gout et récepteurs. *PLS* 2002; 296: 6-7).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

STEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ ŞI ALCOOLICĂ

Cristina Cijevschi Prelipcean, Carmen Ştefănescu, Cătălina Mihai,
V.L. Drug, R. Constantinescu
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină

NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) AND ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (ASH) (Abstract): NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) and ASH (Alcoholic Steatohepatitis) are both diseases with increase frequency which may complicate up to 50 % of liver cirrhosis. They are considered as risk factors for liver carcinoma. In order to diminish the incidence of liver cancer, NASH and ASH need a close follow-up. These two entities need to be known not only by gastroenterologist, but also by general practitioners, endocrinologists, nutritionists and cardiologists. **Key words**: NASH, ASH, LIVER CIRRHOSIS

Hepatitele cronice şi cirozele hepatice, afecţiuni cu evoluţie asimptomtomatică dar progresivă, au o incidenţă în permanenţă creştere. În SUA, acestea reprezintă, conform statisticilor, a 7-a cauză de deces la ambele sexe între 45 - 65 de ani şi ocupă locul 10 în clasificarea globală etiologică a deceselor înregistrate (1). În momentul actual numărul bolnavilor adulţi cu steatohepatită este estimat în SUA la 4 - 5 milioane (1). Creşterea numărului bolnavilor cu steatohepatită cu evoluţie lentă dar progresivă spre ciroză şi ulterior cancer hepatic impune cunoaşterea entităţilor de steatohepatită atât alcoolică cât şi nonalcoolică non virală pentru a putea preveni la nivel primar, secundar sau terţiar apariţia şi ulterior evoluţia bolii.

În 1980 Ludwig a descris şi introdus termenul de *steatohepatită nonalcoolică* (NASH) pentru a denumi un sindrom clinico - patologic predominant la populaţia obeză şi/sau diabetică. În 1988 Congresul de Consens al Institutului Naţional de Sănătate din Washington recunoaşte steatohepatita ca fiind cea mai frecventă formă de boală hepatică (2). Noţiuni relativ frecvent întâlnite în literatura de specialitate sunt:

"NASH primar" - noţiune în care nu se regăsesc factorii precipitanţi de risc (de exemplu consum de amiodaronă, methotrexat, by-passul chirurgical etc);

"NASH secundar" în care există menţionaţi factorilor precipitanţi;

"suspiciunea de NASH" care include pacienţii cu criterii echografice, umoral - biochimice şi de excludere a altor afecţiuni hepatice dar care nu au fost investigaţi invaziv prin puncţie biopsie hepatică (3).

Steatohepatita alcoolică (ASH), parte integrantă a bolilor hepatice alcool-induse este mult mai frecventă comparativ cu NASH datorită consumului de alcool care este omniprezent (4). Histologia NASH şi ASH este similară - modificările morfologice merg de la degenerare vacuolizantă până la stadiul de ciroză. În ciuda trăsăturilor morfologice bine definite, cunoştinţele privind epidemiologia, etiologia şi patogenia afecţiunilor sunt departe de a fi complete. Acest articol nu doreşte decât să aducă în atenţie elementele comune cât şi trăsăturile specifice fiecăreia din cele două entităţi.

DEFINIŢIE

După Matteoni et al. "non alchoolic fatty liver disease" se clasifică în 4 stadii (5):

1. steatoză simplă (absenţa inflamaţiei şi a fibrozei);
2. steatoză cu prezenţa inflamaţiei lobulare dar cu absenţa fibrozei sau a celulelor balonizate;
3. steatoză + inflamaţie + degenerare balonizată (NASH);
4. steatoză + inflamaţie + fibroză + celule balonizate + corpi hialini Mallory (NASH).

Tipurile 1 şi 2 sunt benigne neevolutive. Tipurile 3 şi 4 reprezintă de fapt NASH - ul care evoluează în timp prin remaniere fibroasă în patru stadii (clasificarea Brunt) până la cel de ciroză hepatică (6). În concluzie definiţia NASH presupune îndeplinirea a 3 criterii (2):

- histologic: degenerare grasă macroveziculară, inflamaţie însoţită sau nu de prezenţa corpilor Mallory, a fibrozei şi a cirozei;
- un consum de alcool neglijabil;
- excluderea altor afecţiuni hepatice active concomitente.

ASH reprezintă totalitatea manifestarilor histologice menţionate anterior exprimate în plan clinic şi biologic printr-o serie de modificări mai mult sau mai puţin caracteristice, induse de consumul abuziv de alcool (4).

EPIDEMIOLOGIE

Deşi steatoza hepatică este un diagnostic frecvent în practica clinică, mai ales la pacienţii din ambulator, şi este foarte adesea asociată cu modificări minime ale transaminazelor şi/sau GGT, prevalenţa reală a acesteia nu este cunoscută.

S-au încercat două tipuri de abordări în stabilirea acesteia:

- pe baza PBH -studii realizate pe loturi mici de pacienţi;
- studii realizate pe cohorte populaţionale la care nu s-a practicat PBH şi care au marele dezavantaj de a nu face diferenţa între steatoza hepatică, steato-hepatită şi ciroză, fără finalitate reală.

ASH a fost diagnosticată la 10-15% din pacienţii la care s-a practicat PBH, cei mai mulţi fiind bărbaţi în decada 5-6 de viaţă, şi la 70-90% din pacienţii alcoolici (4).

ETIOLOGIA NASH

NASH este o entitate multifactorială în care primii 3 factori implicaţi sunt: obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 şi hiperlipemia (de cele mai multe ori hipertrigliceridemia) (7).

Obezitatea este cel mai frecvent factor implicat. Cu toate că nu există date certe care să confirme ponderea obezitaţii în etiologia NASH, cu siguranţă aceasta este subapreciată (8). Sunt studii care susţin că 2/3 din pacienţii care prezintă modificări histologice compatibile cu NASH sunt obezi (9).

Diabetul zaharat. Procente destul de mari de pacienti obezi cu tulburări ale metabolismului glucozei (în special diabet zaharat de tip 2), insulinorezistenţă, creşteri ale trigliceridelor, leptinei şi peptidului C au frecvent modificări histologice hepatice sugestive pentru NASH (7).

Malnutriţia indiferent de cauză, determină tulburări majore funcţionale hepatice. Deficitul de sinteză a apoproteinelor face imposibilă secreţia trigliceridelor sub formă de VLDL rezultând astfel ficatul gras sau steatoza hepatică care pare să fie primul pas în scenariul NASH. Alături de aportul insuficient alimentar mai sunt implicate enteropatii (în special boala celiacă, subevaluată de foarte multe ori ca frecvenţă), boli inflamatorii colonice, nutriţia parenterală prelungită şi by-pass-ului jejuno-ileal (10).

Medicamente. Maleatul de perhexilină este implicat ca şi agent cauzal într-un spectru de afecţiuni hepatice ce se caracterizează prin leziuni asemănătoare hepatitei alcoolice. Ulterior s-au adăugat şi alte medicamente: amiodarona, tamoxifenul, estrogenii, metotrexatul şi analogii nucleozidici. În literatura de specialitate este menţionat un caz de NASH după administrarea de nifedipină iar altul după administrarea de diltiazem.

Afecţiunile asociate cu NASH sunt cele care de obicei prezintă alterări ale metabolismului mitocondriei, lipodistrofia sau boala Weter Cristian.

Aşa cum subliniază A. J. McCullough în "Natural History of NASH" peste 70% din cirozele "criptogenetice" sunt consecinţa unei evoluţii silenţioase a NASH. După o evoluţie de peste 10 ani un procent de 12 % din aceşti pacienţi se pierd prin complicaţiile obişnuite ale cirozei hepatice (12).

ETIOLOGIA ASH

Numeroase studii au avut drept scop precizarea nivelului de la care alcoolul este toxic pentru organism. Conform studiului Dionysos (efectuat pe un lot de 6900 de persoane), boala hepatică alcool-indusă apare după un consum de aproximativ 100 Kg alcool (cca. 30g/zi), cuantificând indexul de masă al pacientului precum şi tipul de alcool ingerat; este mai frecventă la persoanele care consumă alcool atât la masă cât şi între mese (de 5 ori mai frecvent decât la cei ce consumă doar la masă). Consumul susţinut de alcool are un rol important în declanşarea ASH întrucât nu oferă celulelor hepatice posibilitatea să se refacă (măcar în parte) dar şi datorită asocierii unui aport nutriţional insuficient (4).

Numai 20% dintre consumatorii de alcool dezvoltă suferinţă hepatică (ASH). Acest lucru sugerează patogenie multifactorială: factori genetici, de mediu, nutriţionali şi hormonali. Cu toate acestea "factorul trigger", cel care iniţiază steatohepatita alcoolică la cei care beau de mai mulţi ani, rămâne necunoscut.

Factorii genetici. S-au studiat mai multe gene care potenţial pot explica susceptibilitatea pentru ASH. Cele mai importante pot fi clasificate în:

1) gene care influenţează severitatea stresului oxidativ şi gene care codifică enzimele implicate în metabolizarea alcoolului;

2) gene care codifică citokine şi alţi factori imunomodulatori;

3) gene care determină severitatea steatozei;

4) gene implicate în reglarea apoptozei.

În toate cercetările în sfera genelor implicate în ASH, nu s-a identificat un marker unic implicat în boala hepatică alcoolică, necesară fiind interacţiunea plurigenică cu factorii de mediu (13).

Factorii hormonali. Femeile sunt mai susceptibile la hepatotoxicitatea indusă de consumul de alcool datorită farmacocineticii diferite a acestuia şi a asocierii mai frecvente cu obezitatea (4).

Factorii ocupaţionali. Presiunea socială, stressul, separarea de familie sunt factori care predispun la alcoolism. Este recunoscut faptul că anumite ocupaţii (ex. barman) sau sedentarismul favorizeaza ingestia (4).

Factorii nutriţionali. Statusul nutriţional este direct legat de cel social. Afectarea hepatică asociază malnutriţie proteică şi amplifică efectele alcoolului la populaţia săracă. Dacă aportul proteic se menţine inferior celui recomandat, abstinenţa pentru alcool nu este suficientă pentru a îmbunatăţi funcţia hepatică. Alcoolul creşte necesarul zilnic în special de colină, folaţi dar şi de alţi nutrienţi. În plus deficitul nutriţional, mai ales proteic, amplifică efectul toxic al alcoolului, întrucât determină deficienţe ale aminoacizilor esenţiali şi interferă sinteza de proteine specifice hepatice (4). În concluzie malnutriţia şi consumul de alcool au efect sinergic în declanşarea ASH.

PATOGENIA ASH ŞI NASH

Indiferent de tipul de steatohepatită (alcoolică sau nonalcoolică) precum şi de cauză, elementul central în patogenie îl ocupă acumularea intrahepatică de lipide ca urmare a unui aport crescut de acizi graşi către ficat, scăderea ß-oxidării sau creşterea sintezei de acizi graşi la nivelul mitocondriei, secreţie scăzută a colesterolului din VLDL şi aport excesiv de glucide către ficat.

Peroxidarea lipidelor determină generarea de produşi intermediari care angrenează răspuns inflamator local. Această ipoteză a fost studiată de Garcia-Morzon urmărind infiltrarea ţesutului hepatic cu celule implicate în imunitate, ca şi tipul de expresie intrahepatică a moleculelor de adeziune (studiu efectuat pe 46 pacienţi obezi la care s-a practicat PBH). Celulele inflamatorii sunt macrofage (CD 11c+) şi limfocite T citotoxice (CD 8+). Limfocitele CD8+ exprimă molecule de activare CD69 şi acest subset de celule activate au fost localizate mai ales în ariile portale şi lobulare intens inflamate. Având în vedere că moleculele de adeziune sunt esenţiale în procesul de activare imună, în recrutarea leucocitară şi în citotoxicitatea celulară rezultă implicarea lor în stadiile severe ale răspunsului inflamator din steatohepatite (14).

În ficatul normal selectina E este nedetectabilă, iar molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) este doar slab pozitivă la nivelul sinusoidelor (15).

În steatohepatite atât ICAM-1 cât şi VCAM-1 sunt intens exprimate la nivelul endoteliului sinusoidelor dar slab pozitive în venulele hepatice. Astfel limfocitele T citotoxice intrahepatice au o capacitate mai mare de a adera şi un potenţial crescut de a leza hepatocitele ICAM+ (14).

În patogenia steatohepatitei alcoolice mai intervin (16):

- acetaldehida care formează complexe imunogene cu proteine intracelulare şi alterează elementele citoscheletare (de ex. tubulina);
- inducţia enzimelor microzomale ce potenţează efectul toxic al unor medicamente (de ex. benzodiazepine).

Atât în NASH asociată cu obezitatea cât şi în cea asociată cu DZ tip 2, acumularea grăsimilor în ficat este rezultatul hiperinsulinemiei care inhibă prelucrarea hepatică a acizilor graşi precum şi sinteza din aminoacizi a apoßproteinelor (7).

În nutriţia parenterala totală intervin 2 mecanisme (17):

a) raportul inadecvat între aportul de proteine şi cel de carbohidraţi; excesul de calorii provenite din carbohidraţi favorizează acumularea AG în ficat; infuzia cu aminoacizi poate reduce depozitele de lipide din ficat;

b) mecanismul toxic: în TPN (nutriţie parenterală totală) există modificări semnificative ale florei tractului gastrointestinal ca urmare a lipsei motilităţii cu rol de curăţare dar şi ca urmare a atrofiei mucoasei ce duce la creşterea permeabilităţii peretelui pentru produşi toxici ce vor activa ulterior mecanisme imune. Acest mecanism este controversat, existând putine studii care să sugereze că antibioterapia influenţează evoluţia leziunilor hepatice din TPN.

Pacienţii obezi la care s-a practicat bypass jejuno-ileal continuă să aibă un aport energetic major, nivelul insulinemiei se menţine ridicat, nivel responsabil de acumularea AG în ficat.

Mecanismele prin care medicamentele intervin în patogenia steatohepatitei sunt fie toxice (amiodarona, maleatul de perhexitină), fie prin exacerbarea factorilor metabolici sau celulari - precum rezistenţa la insulină, dislipidemii (tamoxifen, metotrexat).

MORFOPATOLOGIE

Acumularea acizilor graşi în celula hepatică îmbracă la microscopia optică 2 aspecte:

1) steatoza macroveziculară – conţine o singură vacuolă lipidică ce impinge nucleul în periferie; apare mai ales în NASH;

2) steatoza microveziculară - conglomerate de mici picături lipidice ; nucleul hepatocitelor se menţine central.

Steatoza macroveziculară este considerată benignă şi reversibilă, iar cea microveziculară este însoţită de disfuncţii hepatice severe (2).

Morfopatologic nu există diferenţe majore între ASH şi NASH, ambele fiind caracterizate prin degenerescenţă vacuolizantă, prezenţa infiltratelor leucocitare şi a corpilor Mallory, fibroză perivenulară sau pericelulară (6).

Degenerescenţa vacuolizantă este una dintre cele mai caracteristice trăsături morfopatologice (6).

Infiltratele leucocitare predomină în jurul celulelor ce conţin corpi Mallory - procesul este denumit *satelitosis* (6).

Corpii Mallory sunt incluzii lineare perinucleare, eozinofilice, PAS-negative. Aceste filamente de citokeratină polifosforilată sunt prezente în mod obişnuit în hepatita alcoolică dar nu sunt utilizate ca şi criteriu de diagnostic histopatologic (6).

În jurul venelor centrale, în spaţiile perisinusoidale şi în jurul hepatocitelor este prezentă o creştere a producţiei de colagen. Celulele stelate hiperplastice (Ito) sunt identificate în regiunile afectate şi reprezintă elemente cheie responsabile de fibroză (6).

Odată cu progresia procesului, fibroza perivenulară devine densă, se şterg sinusoidele şi se distrug hepatocitele. Persoanele cu steatohepatită avansată prezintă o progresie a fibrozei perivenulare prin lobulul hepatic către alte vene centrale sau către tracturile portale. Caracteristicele arhitecturale normale sunt dificil de recunoscut; este utilă colorarea ţesutului conjunctiv pentru a identifica regiunile centrolobulare care, în stadiile avansate ale ASH prezintă cea mai densă zonă de fibroză, uneori cu obliterarea venelor centrale (6).

În stadiul cirotic al steatohepatitelor steatoza şi inflamaţia pot lipsi.

DIAGNOSTIC

A. Simptome funcţionale. În absenţa simptomelor induse de abuzul de alcool (intoxicaţie, sevraj), nu există manifestări clinice care să diferenţieze ASH de NASH (3).

De obicei sunt asimptomatice, decelate fortuit la un examen clinic de rutină. Alteori pacienţii acuză simptome nespecifice: astenie, hepatalgii de efort, sindrom dispeptic bilio-gazos trenant sau scădere ponderală. În stadiile avansate tabloul clinic este dominat de stigmatele clinice ale cirozei hepatice şi ale complicaţiilor acesteia (3).

B. Examenul clinic pune în evidenţă cel mai frecvent hepatomegalia. Tardiv pot apare semne de hipertensiune portală, stigmate ale bolilor hepatice cronice şi/sau ale consumului prelungit de alcool (3).

C. Explorări umoral biochimice. Modificări mai importante ale acestora apar mai ales în ASH dar pot fi regăsite şi în tabloul biologic din NASH. Raportul AST/ALT peste 1, creşterea bilirubinemiei, scăderea albuminemiei, prelungirea timpului de protrombină precum şi un volum mediu eritrocitar peste limita normală sugerează etiologia alcoolică. În stadiile severe ale NASH enzimele de citoliză au valori de peste 1,5 faţă de normal, AST este adesea mai mare ca ALT (21). Acest raport este utilizat ca marker al severităţii bolii (AST reflectă leziuni fundamentale mitocondriale). Alterarea metabolismului glucozei, lipidelor, şi în special a trigliceridelor, insulinorezistenţa sunt modificări frecvente în NASH (vezi clasificarea Matteoni et al) (10).

D. Echografia abdominală deşi nu permite un diagnostic diferenţial între ASH şi NASH este prima modalitate imagistică care evidenţiază prezenţa "ficatului strălucitor" (bright liver) (3).

E. Puncţia biopsie hepatică (PBH). Diagnosticul de certitudine al steatohepatitelor se bazează pe examenul histologic al fragmentului obţinut prin biopsia hepatică coroborat cu datele anamnestice (diagnosticul NASH presupune excluderea consumului de alcool ceea ce implică şi interogarea anturajului). PBH nu numai stabileşte diagnosticul dar şi stadializează evoluţia bolii. Este important de apreciat la ce grupe de pacienţi este necesară efectuarea puncţiei biopsie hepatică şi în ce situaţii aceasta nu aduce nici un beneficiu (6).

O examinare minuţioasă poate descoperi alte afecţiuni concomitente care, fie sugerează diagnosticul de NASH (sindromul X metabolic, hiperlipemiile), fie îl exclud (infecţia cu virus hepatitic B sau C).

Se fac eforturi mari dar încă ineficiente pentru descoperirea unor teste non-invazive care să aprecieze modificările hepatice (sunt în studiu 10 markeri ai fibrozei printre care şi P3P) (3).

TRATAMENT

NASH trebuie încadrat alături de alte tulburări de metabolism (obezitatea, hipertensiunea, diabetul zaharat) în aşa numiţii "bed fellows"(1). Dieta şi exerciţiile fizice reprezintă prima măsură de tratament (18). Sunt necesare şi suficiente în stadiile incipiente (stadiile 1, 2 clasificarea Matteoni). La pacienţii din stadiile 3, 4 s-a evaluat acidul urso-deoxicolic (efecte antiapoptotice şi citoprotectoare) ; la persoanele aflate în cură de slăbire se poate recomanda în vederea preveniri formării litiazei biliare.

O altă clasă de medicamente testată în tratamentul NASH sunt agenţii hipolipemianţi. Într-un studiul pilot, clofibratul nu a avut efecte benefice asupra parametrilor biochimici sau histologici după un an de tratament. Gemfibrozilul îmbunătăţeşte nivelul enzimatic în NASH după doar patru luni de la administrare (19).

În concluzie tratamentul actual al NASH vizeaza scăderea progresivă în greutate, tratamentul hiperglicemiei şi al dislipidemiei (fibraţi, statine) precum şi ameliorarea hiperinsulinismului si creşterea sensibilităţii la insulină (administrarea de metformină) (17,20). Alte recomandari terapeutice uzuale includ reducerea fierului hepatic, administrarea de antioxidanţi (carnitina, propylthiouracil, N-acetylcisteina, vitamina E etc.), coline, fosfolipide (betaină) (20).

Pentru cazurile de NASH secundar măsurile terapeutice se vor adresa factorilor etiologici (reducerea endoxinemiei intestinale, benzafibrat în steatohepatita indusă de tamoxifen, refacerea continuităţii anatomice în cazul by-passului intestinal) (20).

Posibilele strategii terapeutice viitoare ar putea include : modificarea profilului citokinic (anticorpi anti-TNF, antagonisti ai receptorilor TNF, creşterea nivelului citochinelor antiinflamatorii), diminuarea activitatii enzimei CYP2E1 precum si transplantul hepatic (20).

Primul pas în tratamentul ASH este reprezentat de întreruperea consumului de alcool şi corectarea deficitului nutriţional.

Intervenţia terapeutică în ASH include administrarea de propylthiouracil, infuzia cu insulină şi glucagon şi utilizarea steroizilor anabolizanţi şi ai corticosteroizilor.

Propylthiouracilul este unul din primele medicamente folosite în ASH, având rolul de a diminua metabolismul celular şi consumul de oxigen (amplificate ca urmare a metabolizarii etanolului). Singura concluzie a trialurilor randomizate a fost că propylthiouracilul este eficient doar în steatohepatitele alcoolice (21). Infuzia de insulină şi glucagon accelerează regenerarea hepatică. Doar unul din cinci trialuri a raportat o îmbunătăţire a supravieţuirii după administrare. Se recomandă a fi utilizată doar în studii clinice din cauza hipoglicemiilor severe pe care le induce (20).

Steroizii anabolizanţi s-au administrat pentru scăderea catabolismului. Oxandrolonul se pare că îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung, dar hepatotoxicitatea şi rezultatele controversate contrindică recomandarea sa în ASH (21). Corticoizii sunt

recomandaţi în ASH de circa 30 de ani, oferind beneficiul teoretic de supresie a inflamaţiei hepatice şi sistemice, scad producţia de colagen, cresc sinteza de albumină, stimulează apetitul şi inhibă reacţiile imunologice implicate în patogeneză. Se recomandă administrarea de prednison sau prednisolon în doză de 40-80 mg/zi timp de 4-6 săptămâni în formele severe de ASH (21).

PROGNOSTIC

Simptomatologia clinică, de cele mai multe ori ştearsă, impune promovarea entităţilor NASH şi ASH medicilor de familie cât şi în alte specialităţi (endocrinologie şi boli de nutriţie, cardiologie) pentru recunoaşterea acestor afecţiuni cu incidenţă în creştere şi a căror evoluţie spre ciroză hepatică şi hepatocarcinom nu este de neglijat.

Conform studiilor efectuate până în prezent, circa 45% din pacienţii cu NASH prezintă progresie histologică iar dintre aceştia, 1 din 6 dezvoltă în timp relativ scurt, ciroză hepatică. Aproximativ 40% din pacienţii cu ASH progresează către ciroză (22).

Supravieţuirea la 5 şi la 10 ani este mai bună la pacienţii cu NASH comparativ cu cea a pacienţilor cu ASH dar uşor mai mică (nesemnificativ conform datelor statistice) faţă de populaţia generală (1).

BIBLIOGRAFIE

1. Jeanne M. Clark et al. Defining nonalchoholic fatty liver disease : implications for epidemiologic study. *Gastroenterol*; 1, 1 : 248-250.
2. Ludwig J,McGill DB, Lindor KD. Nonalcoholic steatohepatittis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 12 : 398-403.
3. Caldwell SH. Diagnosis and management of NAFDL. *AGA Postgraduate Course*, May 18-19, 2002, 441-444.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al. and the Dionysos Study Group. Drinking habits as cofactors of risc for alchool induced liver damage: *Gut* 1997 ; 41 : 845-850.
5. Day CP, James OF. Hepatic steatosis : innocent bystander or guilty party ? *Hepatology* 1998 ; 27 : 1463-1466.
6. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesion of chronic hepatitis : the Knodell Histology Activity Index and beyond. *Hepatol* 2000 ; 31 : 241-246.
7. Ikai E, Ishizachi M, Suzuki Y, Ishida M, Noborizaka Y, Yamada Y. Association between hepatic steatpsis, insulin resistance and hyperinsulinemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J. Hum Hypertens* 1995 ; 9 : 102-105.
8. Garcia M et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 716-724.
9. Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterol* 2000 ; 118 : 1117-1123.
10. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterol* 1999 ; 116 : 1413-1419.
11. Cai Q, Bensen M, Greene R, Kirchner J. Tamoxifen-induced transient multifocal hepatic fatty infiltration. *Am J Gastrenterol* 2000 ; 95 : 277-279.
12. McCullough AJ, Falck-Ytter Y. Body composition and hepatic steatosis as precursors for fibrosis in liver disease. *Hepatol* 1999 ; 29 : 1328-1329.
13. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G et al. Genetic polymorfisms of alcohol metabolizing enzimes predict susceptibility to alcool-induced liver damage in heavy drinkers. *Hepatol* 1997 ; 26 : 273A.
14. Neuman MG, Shear NH, Bellentani S, Tiribelli C. Role of cytokines in ethanol-induced cytotoxicity in vitro in Hep G2 cells. *Gastroenterol* 1998 ; 115 : 157-166.

15. Di Luzio NR, Hartman AD. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of ethanol-induced fatty liver. *Fed Proc* 1997 ; 26 : 1436-1442.
16. HashimotoT, Tomoyuki F, Usuda N et al. Peroxisomal and Mitochondrial fatty acid ß oxidation in mice nullizygous for both peroxizome proliferator-activated receptor ? and peroxisomal fatty acyl-CoAoxidase. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 19228-19236.
17. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional consideration in nonalcoholic fatty liver. *Hepatol* 2000 ; 32 : 258-263.
18. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997 ; 27 : 103-107.
19. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatement of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 334.
20. Agrawal A, Bronkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis. An analytic review. *J Clin Gastroenterol* 2002 ; 35 : 253-261.
21. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoycholic acid or clofibrate in the treatement of nonalcohol-induced steatohepatitis : a pilot study. *Hepatol* 1997 ; 23 : 1464-1467.
22. Caldwell SH, Oelsner DH et al. Cryptogenetic cirrhosis. Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatol* 1999 ; 29 : 664-669.

NOUTĂŢI

PREMEDICAŢIA BRONHODILATATOARE ŞI ANESTEZIA GENERALĂ ÎN PEDIATRIE

Infecţiile de căi respiratorii superioare determină frecvent complicaţii perianestezice dar motivele pentru amânarea unui act chirurgical sunt variate. Autorii au presupus că aceste complicaţii pot fi predictibile prin capnografie şi reduse ca frecvenţă prin administrarea unei medicaţii bronhodilatatoare. În acest sens ,a u studiat un număr de 109 copii (cu vârste între 2 luni şi 18 ani), fără afecţiuni pulmonare, care nu au fost supuşi unui act chirurgical pe căile respiratorii în ultimele 3 ore, la care s-a administrat - randomizat - bronhodilatatoare versus placebo şi au fost monitorizaţi capnografic perioperator. După halotan pe mască facială, laringeală sau sondă traheală şi anestezie regională, pacienţilor le-a fost înregistrate, pentru 15 minute : reluarea respiraţiei în aerul atmosferic, perioadele de tuse, wheezing, stridor, laringospasm şi perioada cumulată de desaturare. S-a remarcat că, la acest tip de populaţie, nu este nici o legătură între incidente şi infecţiile respiratorii superioare din ultimele 6 săptămâni sau din ultimele 7 zile. Premedicaţia cu albuterol sau bromură de ipratropium nu au scăzut frecvenţa acestor evenimente. Intubaţia endotraheală a fost asociată cu creşterea pericolului de desaturare şi nebulizarea placebo cu soluţie salină a fost asociată cu creşterea riscului de tuse. De asemenea, nici anestezistul şi nici capnografia nu au putut prezice apariţia complicaţiilor respiratorii. În concluzie, apariţia efectelor adverse nu a putut fi prezisă sau prevenită. La această populaţie de pacienţi înalt selectată - copii afebrili cu clasa de risc ASA I sau II - rezultatele sugerează că anestezistul poate să apeleze la criterii specifice, în cazul prezenţei unei infecţii respiratorii superioare (Elwood T, Morris W, Martin LD et al. Bronchodilator premedication does not decrease respiratory adverse events in pediatric general anesthesia. *Can J Anaesth* 2003 ; 50 (3) : 277-284).

V. Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

ARTICOLE ORIGINALE

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Oana Gabriela Stanciu, Anca Trifan, C. Sfarti, Camelia Cojocariu, C. Stanciu
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Institute of Gastroenterology and Hepatology Iaşi

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (Abstract). Data concerning the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in diabetic patients are scanty and controversial. The aim of this study was to evaluate the prevalence of *H. pylori* infection in patients with diabetes mellitus (DM), and to assess whether the presence of bacterium was associated with severity of dyspeptic symptoms and endoscopic findings in such patients. The study involved 42 patients (19 men, 23 women ; mean age 55 years, range 34-75 years) with DM and dyspeptic symptoms. Sixteen patients (38%) were classified as having type 1 diabetes and 26 (62%) patients as having type 2 diabetes. All patients had chronic dyspepsia, and each patient has completed a self-report questionnaire to obtain information concerning the presence and severity of upper gastrointestinal tract symptoms. *H.pylori* status was confirmed by ^{13}C-urea breath test (^{13}C-UBT), and diabetic patients underwent upper gastrointestinal endoscopy. Twenty-six (61.9%) of patients with DM were positive for ^{13}C-UBT. There were no statistically significant differences in the infection rate between patients with type 1 and type 2 diabetes, and the prevalence of *H. pylori* infection was not associated with the known duration of diabetes. There was no significant difference in the symptoms score between *H. pylori* - positive and *H. pylori*-negative diabetic patients, and endoscopic findings in patients with DM were in the same range with those found in dyspeptic subjects from the same region. In conclusion, *H. pylori* infection is not associated with DM, duration of diabetes, or severity of dyspeptic symptoms in patients with DM. **Key words**: *HELICOBACTER PYLORI*, DIABETES MELLITUS, ^{13}C-UREA BREATH TEST

Whilst upper gastrointestinal tract abnormalities ranging from delayed gastric emptying to minor dyspeptic symptoms are frequently observed in patients with diabetes mellitus (DM), little is known about the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in these patients and its role in pathogenesis of the symptoms (1,2, 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15).

Data concerning the prevalence of *H. pylori* in diabetic patients are scanty and controversial (3,4,5,6,7,8). Due to an impaired immune response, diabetics are known to be predisposed to infections (16, 17,18,19,20,21,22,23), and therefore, the prevalence of *H. pylori* in such patients might be expected to be higher than that found in nondiabetic individuals. Indeed, it has been reported that *H. pylori* infection is more prevalent in diabetic patients than in controls, although the results have been inconsistent and the overall data are still conflicting (6,7,8,9,10,11,12,13). The aim of this study was to evaluate the prevalence of *H. pylori* infection in patients with DM, and to assess whether the presence of bacterium was associated with severity of dyspeptic symptoms and endoscopic findings.

MATERIALS AND METHODS

PATIENTS

The study involved 42 patients (19 men, 23 women; mean age 55 years, range 34-75 years) with DM and dyspeptic symptoms. Sixteen (38.0%) patients were classified as having type 1 diabetes according to currently accepted criteria (24), and twenty-six (62.0%) patients were classified as having type 2 diabetes (Table I).

All diabetic patients had chronic dyspepsia (epigastric pain, early satiety, abdominal discomfort, postprandial fullness, bloating, regurgitation, nausea and vomiting) for at least three months, and upon enrolment each patient was invited to complete a validated self-report questionnaire to obtain information concerning the presence and severity of upper gastrointestinal tract symptoms. Global evaluation of symptoms was scored from 0 to 3 with: 0= absence of symptoms; 1= mild (symptoms easily tolerated); 2= moderate (symptoms which cause interference with normal activities); 3= severe (symptoms causing inability to perform normal activities. A total symptoms score ? 3 was required for entry into the study.

Duration of DM and its treatment (daily dosage of insulin or oral antidiabetic drugs) and glycaemic control were recorded. Blood sugar was measured in all diabetics patients at the entry in study.

Patients with major gastrointestinal surgery, cholelithiasis or previous cholecystectomy, those who had used antibiotics, bismuth compounds, H_2 antagonists, proton pump inhibitors, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the preceding four weeks were excluded, as were those presenting with hematological, inflammatory or neoplasic diseases.

The data were statistically analyzed using Student's test, chi-square, or Fisher's exact test when appropriate; a *p* value less than 0.05 was considered significant.

Informed consent to take part in the study was obtained from each patient, and the study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

TABLE I

Clinical characteristics of patients with diabetes mellitus

Study population	Number	Sex		Age (years)		Mean duration of diabetes (years)
		Male	Female	Mean	Range	
Diabetes mellitus	42	19	23	55	34-75	12.1 ± 9.2
type 1	16	7	9	48	34-67	16.9 ± 10.2
type 2	26	12	14	62	46-75	8.2 ± 6.6

TABLE II

***H. pylori* status, age and gender, types and duration of diabetes mellitus**

H. pylori status	Diabetes mellitus						
	Number	Gender (M/F)	Mean age (years)	Type 1		Type 2	
				Nr	Duration (mean years)	Nr	Duration (mean years)
H. pylori - positive	26	11/15	60.2	9	17.1 ±11.8	17	9.2±8.2
H. pylori- negative	16	8/8	50.9	7	18.2±9.2	9	8.7±7.9

METHODS

Test for *H. pylori* infection. *H. pylori* status was confirmed by ^{13}C-urea breath test (^{13}C-UBT), the method being presented in a previous study (25). The baseline and second breath samples were taken before and 30 minutes after a fasted patient ingested 75mg of ^{13}C urea. Air collected in breath bags were analyzed by means of the isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) (Wagner, Bremen, Germany) and a positive result was defined as excess delta $^{13}CO_2 > 4‰$.

Upper gastrointestinal endoscopy. Diabetic dyspeptic patients were given the opportunity of undergoing upper gastrointestinal endoscopy. Any gross esophageal, gastric or duodenal lesions were described and mucosal biopsies samples were obtained whenever was considered necessary.

RESULTS

The clinical characteristics of the diabetic patients are summarized in Table I.

Prevalence of *H. pylori* infection in patients with DM (Table II). Twenty-six (61.9%) of the 42 patients with DM were positive for ^{13}C-UBT. There were no statistically significant differences in the infection rate between patients with type 1 and type 2 diabetes, and the prevalence of *H. pylori* infection was not associated with the known duration of diabetes.

H. pylori status and dyspeptic symptoms. There was no significant difference in the symptoms score between *H. pylori* -positive and *H. pylori* -negative diabetic patients (Table III). The prevalence of overall dyspeptic symptoms was unrelated to the duration and type of DM (Table IV).

TABLE III

***H. pylori* status and the symptoms score in patients with diabetes mellitus**

H. pylori status	Symptoms score
	Diabetes mellitus
H. pylori - positive	5 ± 3
H. pylori - negative	5 ± 4

TABLE IV

Prevalence of overall dyspeptic symptoms in patients with diabetes mellitus

Types and duration of diabetes mellitus	Prevalence of overall dyspeptic symptoms
Type of diabetes	
- Type 1	72.8 %
- Type 2	74.6 %
Duration of diabetes	
1-5 years	78.9%
>5 years	82.1%

TABLE V

Endoscopic findings in patients with diabetes mellitus

Endoscopic findings	Diabetes mellitus (n=42)
Esophagitis	2 (4.7%)
Chronic active gastritis	24 (57.1%)
Gastric ulcer	1 (2.4%)
Duodenal ulcer	2 (4.7%)

Endoscopic findings in diabetics are presented in Table V.

DISCUSSION

We found that the prevalence of *H. pylori* infection was not significantly different in patients with DM compared with the prevalence in adult general population of our region. The infection rate was not found to be correlated with the duration of diabetes, type of treatment (insulin, oral antidiabetics) or control of the disease. No correlation was found between severity of symptoms and presence of *H. pylori* infection.

The published data concerning the prevalence of *H. pylori* infection in patients with DM are controversial. Simon et al (9) were the first who found that the prevalence of *H. pylori* infection in patients with DM was significantly higher than in asymptomatic individuals; subsequently, later studies reported similar results (6,10,15,24,26).

Thus, Quatrini et al (27), based on serologic antibody determination of the presence of *H. pylori*, found that the prevalence of infection was higher in patients with DM than in controls, and suggested that diabetics should be considered "at risk" for *H. pylori* infection and suitable candidates for treatment.

Marrollo et al (26) reported a higher prevalence of *H. pylori* infection in DM patients with dyspepsia than in nondiabetic dyspeptic patients. Oldenburg et al (6) and Gentile et al (10) also reported a higher seroprevalence of *H. pylori* infection in patients with type 1 and type 2 diabetes than in controls. Marrollo et al (26) have advanced three hypotheses to explain the higher incidence of *H. pylori* infection rate in patients with DM : 1) diabetics have multiple alterations of the immune system, and thus, a higher risk of infection (17,18), including *H. pylori* infection ; 2) diabetic patients are much more frequently exposed to pathogens than healthy individuals since they regularly attend hospital setting which are at high risk of infections (6) ; 3) diabetics with autonomic neuropathy have impaired gastrointestinal motility (delayed gastric emptying, alterations in the migrating motor complex etc.) (29,30,31,32).

However, other studies have found no significant difference in the prevalence of *H. pylori* infection in patients with DM and nondiabetic controls and even a negative association has been observed in some published studies (5,7,8,11,12,13). Thus, Malecki et al (7) reported a lower prevalence of *H. pylori* infection in diabetic patients than in asymptomatic controls ; this finding may be explained by bile reflux in the stomach secondary to the autonomic dysfunction, as it has been shown that bile is unfavorable environment for *H. pylori* colonization. Gasbarrini et al (8) found a similar prevalence of *H. pylori* infection in patients with DM and controls ; similar findings were reported by Chia-Hung et al. (4).

Whereas some studies have reported that the prevalence of *H. pylori* infection increases with the duration of DM, others have reported the opposite (12,26). Thus, an Italian study (26) based on histolgy and rapid urease test found that the *H. pylori* infection rate was not correlated with the duration of diabetes, type of treatment (insulin, oral antidiabetics) or control of the disease. de Luis et al (8) reported that the seroprevalence of *H. pylori* infection decreased in patients with type 1 diabetics for those with longer duration.

Concerning the association between *H. pylori* infection and upper gastrointestinal symptoms in DM, the data are scanty and even controversial (8,33,34,35). We have found no statistically significant differences in the symptoms score between *H. pylori* - positive and *H. pylori* - negative diabetic patients. Our results confirmed those published by Marrolla et al (26) who found a lack of correlation between *H. pylori* infection and severity of dyspeptic symptoms in diabetic patients. Quatrini et al (27) found that the incidence of *H. pylori* infection was higher in patients with DM with and without dyspeptic symptoms.

Xia et al (33) found no association between *H. pylori* infection and upper gastrointestinal symptoms in patients with DM, and suggested that *H. pylori* infection is not associated with, nor responsible for upper gastrointestinal symptoms in DM.

Gasbarrini et al (8) reported a higher prevalence of upper gastrointestinal symptoms in *H. pylori* positive compared with *H. pylori* negative patients with type 1 DM ; however, in subsequent studies (34, 35), the same authors have shown that eradication of *H. pylori* improved dyspeptic symptoms in both patients with DM and nondiabetic patients, and therefore, *H. pylori* infection is unlikely to be responsible for upper gastrointestinal symptoms in DM.

Some others studies have reported that gastrointestinal symptoms are more common in patients with DM than in the general population (36-39), and suggested that poor glycemic controls and autonomic neuropathy may be responsible for the symptoms, although other studies have yielded conflicting results (40-44). Enck et al (45) reported in an epidemiological study that upper gastrointestinal symptoms occur in 11.8% of German diabetic patients, and that the significant risk factors were age (not duration of disease) and presence of periferal neuropathy. We have found no significant differences as regard to endoscopic findings between patients with DM and dyspeptic non-diabetic patients. Our results are contrasting to that obtained by Quatrini et al (27) who found a high prevalence of *H. pylori* infection, esophagitis, and peptic ulcers in patients with DM with or without dyspepsia. Freeman et al (46) and Forgacs et al (47) also reported high prevalence of peptic ulcers in diabetic patients, in contrast to earlier studies (48). Marrolla et al (26) found a higher prevalence of the overall lesions of gastroduodenal mucosa only in diabetic patients over seventy years of age. The higher prevalence of peptic ulcers in patients with DM could be related either to higher *H. pylori* infection rate or to the more frequent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in these patients ; an interaction may also occur between these two factors (49).

CONCLUSIONS

H. pylori infection is not associated with diabetes mellitus.

Severity of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus appears not to be associated with *H. pylori* infection

The prevalence of *H. pylori* infection is not associated with the known duration of diabetes.

Endoscopic findings are almost similar in dyspeptic patients with diabetic mellitus and dyspeptic non-diabetic patients residing in our geographic area.

REFERENCES

1. Yang R, Arem R, Chan L. Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. *Arch Intern Med* 1994 ; 144 : 1251-1256.
2. Scarpello JHB, Sladen GE. Progress report : diabetes and the gut. *Gut* 1978 ; 19 : 1153-1162.
3. Persico M, Suozzo R, De Seta M et al. Non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. Association with autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1996 ; 31 : 87-92.
4. Chia-Hung K, Dao-You P, Shy-Jen W et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric emptying in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 1995 ; 22 : 122-125.
5. Kojecky V, Roubalik J, Bartonikova N. *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. *Vnitr Lek* 1993 ; 39 : 581-584.
6. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetics mellitus patients. *Dig Dis Sci* 1996 ; 41 : 458-461.
7. Malecki M, Bien Al, Galicka-Latala D et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and types of gastritis in diabetic patients. The Krakow study. *Exp Clin End Diabetics* 1996 ; 104 : 365-369.
8. Gasbarrini G, Ojetti V, Pitocco D et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 10 : 469-472.

9. Simon L, Tornoczky J, Toth M et al. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orvosi Hetilap* 1989 ; 130 : 1325-1329.
10. Gentile S, Turco S, Oliviero B et al. The role autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with types 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998 ; 42 : 41-48.
11. Guvener N, Akcan Y, Paksoy I et al. *Helicobacter pylori* associated gastric pathology in patients with type II diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying : The Ankara study. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1999 ; 107 : 172-176.
12. deLuis DA, dela Calle H, Roy G et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998 ; 39 : 143-146.
13. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M et al. *Helicobacter pylori* and type I diabetes mellitus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 28 : 307-309.
14. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M Barresi G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol* 1996 ; 19 : 149-154.
15. Pocecco M, Buratti E, Tommasini A, Torre G, Not T. High risk of *Helicobacter pylori* infection associated with cow's milk antibodies in young diabetic. *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 700-703.
16. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980 ; 3 : 187-197.
17. Schuberts Heesemann J. Infections in diabetes mellitus. *Immun Infekt* 1995 ; 23 : 200-204.
18. File TM Jr, Tan JS. Infectious complications in diabetic patients. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997 ; 6 : 491-495.
19. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Golf MC, Allanic H, Genet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997 ; 14 : 29-34.
20. Diepersloot RJA, Bouter KP, Beyer WEP, Hoekstra JBL, Masurel N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetolgia* 1987 ; 30 : 397-401.
21. Glass EJ, Stewart J, Matthews DM, Collier A, Clarke BF, Weir DM. Impairment of monocytes "lectin-like" receptor activity in types I (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1987 ; 30 : 228-231.
22. OhnoY, Aoki N, Nishimura A. In vitro production of interleukin-I, interleukin-6, and tumour necrosis factor alpha in insulin-dependent diabetes mellitus. J *Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 1072-1077.
23. Husein MJ, Alviggi L, Millwand BA, Leslie RD, Pyke DA, Vergani D. Evidence that the reduced number of natural killer cells in type I (insulin dependent) may be genetically determined. *Diabetologia* 1987 ; 30 : 907-911.
24. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998 ; 21 (Suppl1) : S5-19.
25. Stanciu OG, Mihailovici MS, Sfarti C, Ciortescu I, Stanciu C. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery for peptic ulcer disease : how accurate is ^{13}C-urea breath test ? *Rev Med Chir* 2002 ; 106 (3) : 523-530.
26. Marrollo M, Latella G, Melideo D, Storelli E, Iannarelli R, Stornelli P, Valenti Caprilli R. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. *Digest Liver Dis* 2001 ; 33 : 21-29.
27. Quatrini M, Boarino V, Ghidoni A, Baldassari AR, Bianchi PA, Bardella MT. *Helicobacter pylori* prevalence in patients with diabetes and its relationship to dyspeptic symptoms. *J Clin Gastroenterol* 2001 ; 32 (3) : 215-217.
28. Simon LA, Tarnoczky J. *Helicobacter pylori* colonisation in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : A 193.
29. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AI, Owyang C. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis. Effect of metoclopramide. *Gastroenterology* 1985 ; 88 : 492-499.

30. Feldmann M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983 ; 98 : 378-384.
31. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal mnotility in diabetes with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984 ; 14 : 420-427.
32. Malagelada JR, Rees WDW, Mazzotta LJ, Go VLW. Gastric motor abdnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis ; effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980 ; 78 : 286-293.
33. Xia HHJ, Talley NJ, Kam EPY, Young LJ, Hammer J, Horowity M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterology* 2001 ; 96 : 4.
34. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D et al. Insulin-dependent diabetes melitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 11 : 713-716.
35. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2000 ; 35 : 260-263.
36. Scharcz E, Palmer M, Ingberg CM et al. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type I diabetes mellitus. *Diab Med* 1995 ; 13 : 478-481.
37. Spangeus A, El-Salhy M, Suhr O et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999 ; 34 : 1196-1202.
38. Ko GTC, Chan WB, Chan JCN et al. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* 1999 ; 16 : 670-674.
39. Bytez MP, Talley NJ, Leemon M et al. Diabetes mellitus is associated with an increased prevalence of gastrointestinal symptoms : Results from a population-based survery of 15.000 adults. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : A716 (abstract).
40. Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients : Lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1989 ; 84 : 868-872.
41. Annese V, Bassotti G, Caruso N et al. Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 1999 ; 29 : 171-177.
42. Jones KL, Horowitz M, Berry M et al. The blood glucose concentration influences postprandrial fullness in insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Care* 1997 ; 20 : 1141-1146.
43. Rothstein RD. Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 782-785.
44. Ricci JA, Siddique R, Stewart WF, Sandler RS, Sloan S, Farup CE. Upper gastrointestinal symptoms in US national samples of adults with diabetes. *Scand J Gastroenterol* 2000 ; 35 : 152-159.
45. Enck P, Rathman W, Spiekermann M et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Zietschritf fur Gastroenterologie* 1994 ; 32 : 637-641.
46. Freeman JG, Codben I, Shaw PJ et al. Diabetes mellitus and duodenal ulceration. *Br J Clin Pract* 1986 ; 40 : 508-509.
47. Forgacs S, Vertes L, Osvath J, Keri Z. Peptic ulcer and diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 1980 ; 27 : 500-504.
48. Masuda H, Inoue S, Arakawa H, Koizumi K, Kuko N. Peptic ulcer in diabetes mellitus. *Gastroenterol Jpn* 1976 ; 11 : 1- 4.
49. Chan FK, Sung JJ. How does *Helicobacter pylori* infection interact with non-teroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 ; 24 : 161-172.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

EVALUATION OF SIMVASTATIN ANTIOXIDANT EFFECTS

Didona Ungureanu[1], Cristiana Filip[1], Anca Artenie[2], R. Artenie[3]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
1 Biochemistry Department
Clinical Hospital no. 2 Iaşi
2 IVth Medical Clinic
University Hospital "Sf. Spiridon" Iaşi
3 IIIrd Medical Clinic

EVALUATION OF SIMVASTATIN ANTIOXIDANT EFFECTS (Abstract): 3-Hydroxy-3-methyl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) which transforms 3-hydroxy-3-methyl-glutaril-coenzyme A (HMG-CoA) in mevalonate, is the rate limiting enzyme in cholesterol biosynthesis. In our study, from HMG-CoA reductase's known inhibitors, we used simvastatin (ZOCOR), which is a semi synthetic derivative of the second generation. The study was performed on 25 subjects (12 men and 12 women) aged 33-67 yo, with hypercholesterolemia, which have received simvastatin, 10mg daily for 8 months. Under treatment with simvastatin we obtained a significant decrease of total cholesterol ($p < 0.0001$) and an improvement of enzymatic antioxidant parameters: superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and catalase (CAT). In conclusion, simvastatin therapy determines a significant decrease in SOD, GPx, CAT, and an increase in CAT/SOD and GPx/SOD ratios. **Key words**: SIMVASTATIN, ATHEROSCLEROSIS, OXIDATIVE STRESS

Atherogenesis is a complex disease process that is associated with endothelial cell dysfunction. Due to this dysfunction, the endothelial permeability is modified and large amounts of LDL particles (either in their native form or modified by oxidation) enter in subendothelial space, promoting the foam cells formation and the evolution of atherogenic plaque (1). Among cholesterol lowering drugs, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have the best capacity o decrease LDL-cholesterol plasma level, thus preventing the atherogenic plaque formation.

The aim of this study is to observe if simvastatin (HMG-CoA reductase inhibitor) influences the antioxidant status of the body, knowing that a high peroxide level is responsible for generating the atherogenic plaque.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed on 25 subjects (12 men and 12 women) aged 33-67 yo, diagnosed with chronic ischemic cardiopathy (17 subjects, 75%) and hypertension (8 subjects, 25%).

Three patients (all men) presented a history of myocardial infarction and four patients were obese, presenting a body mass index (BMI) higher then 30kg/m2. All patients presented hypercholesterolemia (>220mg/dl) at the first control.

The patients received 10mg simvastatin per day for 8 months in a unique dose. During the study, the patients had a normocaloric (or hypocaloric for obese) and cholesterol lowering diet.

Blood for laboratory analysis was drawn according to the following diagram: before treatment, for lipid metabolism derangement evaluation, monthly the first 4 months, and at the end of 8 month treatment. Simultaneously with the biochemical examination, the subjects were also evaluated electrocardiographically and echocardiographically for cardiac disease.

Twelve control subjects (6 men and 6 women) for comparison purposes were selected from a group of healthy volunteers on the basis of age and BMI below 25kg/m2. At the control group, blood was drawn at the initial moment.

Blood samples were obtained in the morning after an overnight fast both from the patients and the control group.

In fresh plasma total cholesterol was determined using the commercially available kits (Biosystems). The antioxidant enzymatic system was also dosaged on total blood drawn on heparin: GPx (2), SOD (3), CAT (4) and malondialdehyde (MDA) (5) as a marker of lipid peroxidation.

For CAT we have to do the follow remarks: It is not possible to define international catalase units (U) according to IUB recommendations due to the abnormal kinetics. Use of the rate constant of the first-order reaction (K) is recommended. The rate constant related to the hemoglobin content (K/Hb) can serve as a measure of the specific activity of erythrocyte catalase (4). K is obtained from the following relation:

$$K=2.3/15)(\log A1/A2)= 0.153(\log A1/A2).$$

The results were statistically processed using the unpaired Student's "*t*" test (Sigma Stat computer software) and were expressed as means + standard error (X+SE). A significant difference was considered at $p < 0.05$.

RESULTS

In table I the initial and final values of the enzymatic antioxidant parameters as well as the control group values are revealed.

The initial SOD values of the patients are significantly lower ($p < 0.001$) compared to the control group. Under treatment the SOD activity decreased so the final values are lower than both the initial values ($p=0.01$) as well as the control group ones ($p < 0.001$).

GPx presented initial values significantly higher ($p < 0.01$) than the controls. After treatment, GPx decreases significantly ($p=0.01$) at a final value, higher than the control group but no statistically different.

The initial CAT values are higher than the control group, however under treat-

TABLE I
Enzymatic antioxidant parameters before and after treatment

Parameter	Initial values X±SE	Final values X±SE	Control group values X±SE
SOD (u/min/37^0/uHt)	6.68±0.99	4.43±0.48 p=0.01	6.86±0.26
GPx (μM/min/37^o/ml)	2.04±0.17	1.65±0.067 p=0.01	1.56±0.07
CAT (K/gHb)	805.37±19.78	719.46±23.26 p<0.01	595.05±22.85
CAT/SOD ratio	120.56	162.3	85.02
GPx/SOD ratio	0.3	0.37	0.22

ment, CAT values decreased ($p<0.01$) final values being significantly higher than the controls ($p<0.01$).

The initial MDA level ($1.13\pm0.07\mu$mol/ml) - as lipid peroxidation marker- was significantly higher than the controls ($p<0.0001$). Under treatment MDA decreased ($0.87\pm0.06\mu$mol/ml) at a final value, statistically different compared to the initial ones ($p<0.01$) nevertheless higher than the control group ($0.24\pm0.02\mu$mol/ml).

DISCUSSION

The antioxidant parameters are enzymatic and nonenzymatic (fig. 1). Among enzymatic parameters, we dosaged SOD, CAT, GPx. As lipid peroxidation marker we used MDA.

SOD catalyzes the anion superoxide (O_2) reduction, one of the most reactive oxygen species, to hydrogen peroxide (H_2O_2) less reactive oxygen specie. GPx catalyzes the peroxides reduction and CAT takes care of hydrogen peroxide reduction.

Under simvastatin treatment SOD, GPx and CAT decreased with 34%, 19%, and 11% respectively. MDA values also decreased with 23%.

Because the activity of these 3 enzymes are closely with one another (fig. 1), the equilibrium between different antioxidant parameters is essential to the maintenance of homeostasis and cellular integrity as well as also for the cellular resistance against oxidants components.

That's why, for a better interpretation of antioxidant defense of these patients, we used CAT/SOD (fig. 2) and GPx/SOD (fig: 3) ratios.

SOD can be considered a "sword with two edges" because it transforms superoxide anion (O_2) -high reactive oxygen specie- (which does not penetrate the cellular membranes) in hydrogen peroxide (H_2O_2), - less reactive oxygen specie - which can however enter the membranes of the cells. Superoxide anion can also, inactivate CAT (6) GPx (7) and even SOD (8) or it can react with nitrogen monoxide (NO), resulting in peroxinitrite (ONOO) formation (9). Peroxinitrite and its products induce lipid peroxidation, methionine and SH protein groups oxidation, as well as nuclear acids modifications (10). Peroxinitrite can also react with tyrosine groups which will interfere with intracellular signaling.

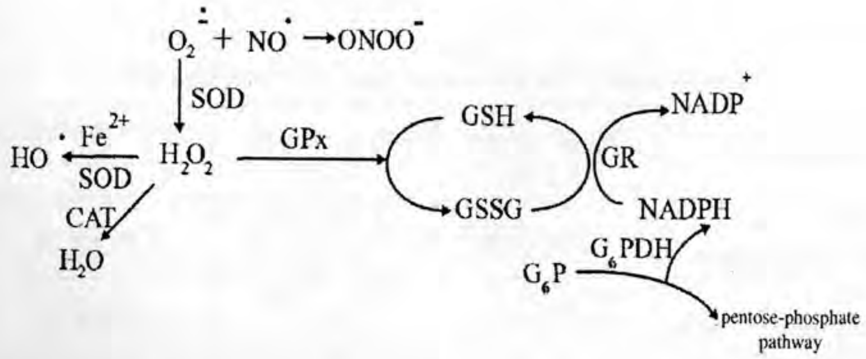


Fig. 1. Correlation between enzymatic and nonenzymatic antioxidant parameters. SOD-Superoxid dismutase, GPx-Gluthatione peroxidase, CAT-Catalase, GSH-Gluthatione, GR-Gluthatione reductase, G6P-Glucose-6-phosphate

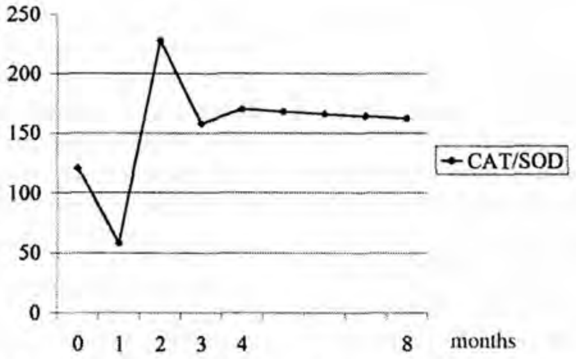


Fig. 2. The CAT/SOD ratio values undersimvastatin treatment

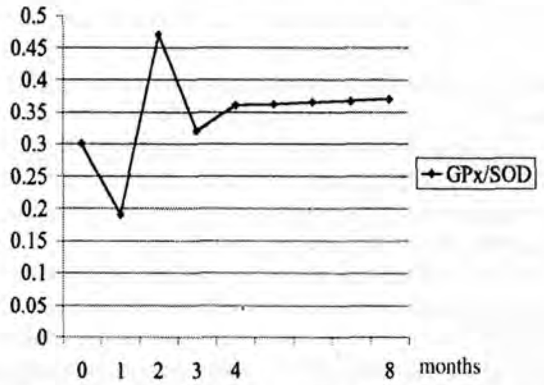


Fig. 3. The GPx/SOD ratio values under simvastatin treatment

By transforming O_2 in H_2O_2, SOD prevents peroxinitrite formation. Nevertheless H_2O_2 in presence of metals (Fe^{2+}) or SOD, can be converted in hydroxyl radical ($OH^{\cdot}$) (Fenton reaction) an extreme reactive oxygen specie (fig. 1). That's why increasing SOD activity should be accompanied by CAT and GPx similar activities in order to neutralize hydrogen peroxide (11).

The reactive oxygen species in high amounts can inactivate the antioxidant enzymes (O_2 inhibits all 3 enzymes, H_2O_2 inactivates CAT, their activity should be sustained and coordinated for maintaining an antioxidant status. Ideally, a SOD activity should be accompanied by a CAT and/or GPx augmenting activity (12).

Therefore in order to reveal the enzymatic antioxidant parameters, the CAT/SOD and GPx/SOD ratios are more significant than following the activity of these 3 enzymes taken separately.

The modifications of the values of CAT/SOD and GPx/SOD ratios are similar under treatment (fig. 2, 3). We can conclude that simvastatin improves the enzymatic activities of antioxidant parameters after 8 month of treatment. Although under treatment SOD activity significantly decreases ($p<0.01$, table I), it is accompanied by a significant decrease of GPx ($p<0.01$) and CAT ($p<0.01$) activities.

The percentage of SOD activity under treatment had the highest decrease leading to an increase of GPX/SOD and CAT/SOD ratios as well as a decrease in MDA values (23%).

That we can conclude that simvastatin has antioxidant capacities, apart from its hypocholesterolemic effects (13).

Our data are in correlation with the literature results. J.B. Haan and co. (14) showed on transgenic mice that a high SOD activity and a lower GPx activity are correlated with a high lipid peroxidation level. In the liver and kidney, where a high SOD activity is correlated with a high activity of GPx and CAT, the level of lipid peroxidation is low. Therefore the modification of CAT/SOD and GPx/SOD ratios are more important parameters for the evaluation of antioxidant status than the capacity of these 3 enzymes taken separately.

Amstad and co (12) have demonstrated on cell cultures that an increase only of SOD activity has toxic effects probably through H2O2 hyperproduction. A parallel increase of SOD and GPx (GPx/SOD high) will determine a high resistance at paraquat (a strong oxidant agent).

Under simvastatin treatment the CAT/SOD and GPx/SOD increased at values higher than those of the control group, demonstrating that these 3 enzymes have similar activities. It is possible that under simvastatin, through stabilization of atherogenic plaque the inflammation process decreases following the lowering of the superoxide production. In turn the SOD, CAT, GPx activities decrease at levels which still allow a good control of the reactive oxygen species production.

CONCLUSIONS

Under simvastatin treatment occurs a decrease of enzymatic antioxidant parameters: SOD with 34%, GPx with 19%, and CAT with 11%.

There is a statistical difference between the initial and end values of the enzymatic parameters ($p<0.01$).

MDA - as lipid peroxidation marker - significantly decreases but the final values still remains higher than the controls, suggesting that the treatment should be continued.

The CAT/SOD and GPx/SOD ratios increased at higher level than the controls.

The improvement of antioxidant parameters can be explained by the stabilization of atherogenic plaque followed by lower reactive oxygen species production.

REFERENCES

1. Anber V, Millar JS, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ, Interaction of Very-low-Density, Intermediate-Density, and Low-Density Lipoproteins with Human Arterial Proteoglicans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 2507-2514.
2. Fukuzawa K, Tokumura A, Glutathione peroxidase in tissues of vitamin E -deficient mice. *J Nutr Sci Vit* 1976 ; 22 : 405-407.
3. Minanui M, Yoskukawa A. Simplified assay method of SOD activity for clinical use. *Clin Chim Acta* 1979 ; 92 (3) : 337-342.
4. Aebi H. Catalase. *Methods Enzymol* 1984 ; 105 : 121-126.
5. Ohkawa H, Ohishi N, Yaki K. Assay for lipids peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979 ; 950 : 351-358.
6. Kono I, Fridovich I. Superoxide radical inhibits catalase. *J Biol Chem* 1982 ; 257 : 5751-5754.
7. Blum J, Fridovich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. *Arch Biochem Biophys* 1985 ; 240 : 500-508.
8. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand* 1986 ; 548 (S) : 9-37.

9. Rafflenbeul W. Anti-atherosclerotic properties of Nifedipine. Benefit of early intervention to prevent cardiovascular complications. *Cardiology* 1997 ; 88 (S3) : 52-55.
10. Beckman JS, Chen J, Ischiropoulos H, Crow JP. Oxidative chemistry of peroxinitrite. *Methods Enzymol* 1994 ; 233 : 229- 240.
11. Warner HR. Superoxide dismutase, aging and degenerative disease. *Free Radical Biology & Medicine* 1994 ; 17 (3) : 249-258.
12. Amstad P, Peskin A, Shah GL et al. The balance between Cu, Zn superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. *Biochemistry* 1991 ; 30 : 9305-9313.
13. Ungureanu D, Artenie R, Cojocaru M, Petrescu E, Gheorghiţă N, Cosovanu A, Evaluation of Simvastatin Lowering Efficiency. *J Med Biochem* 1999 ; 3 (2) : 137-147.
14. Haan JB, Cristiano T, Ianello RC, Kola I. Cu/Zn superoxide dismutase and glutathione peroxidase during aging. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1995 ; 35 (6) : 1281-1297.

NOUTĂŢI

INFLUENŢA VACCINULUI ANTIGRIPAL ASUPRA RISCULUI DE INFARCT CEREBRAL

Un studiu efectuat pe două loturi formate fiecare din câte 50 de persoane cu vârste cuprinse între 60 şi 75 de ani, a cercetat apariţia accidentelor vasculare cerebrale la persoanele nevaccinate antigripal în raport cu cele vaccinate. Din ambele loturi au fost excluşi indivizii care prezentau diferiţi factori de risc pentru accidentele vasculare cerebrale, cum ar fi vârsta peste 75 de ani, diabetul şi antecedentele patologice cerebro- şi cardiovasculare. Primul lot a cuprins persoane care au fost vaccinate antigripal cu ocazia campaniilor de vaccinări anuale, timp de 3 ani consecutiv, iar lotul al doilea a inclus persoane cărora nu li s-a administrat acest vaccin. Dintre persoanele vaccinate, două au făcut accidente vasculare cerebrale ischemice, reprezentând un procent de 4%, iar din lotul celor nevaccinaţi, 5 persoane, adică 10%. Datele obţinute relevă o posibilă influenţă favorabilă, protectoare, a vaccinului antigripal la persoanele vaccinate, împotriva accidentelor vasculare ischemice (Lavallée L et al. Asociation between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002 ; 33 : 513-518).

B. Oprişan

DETECŢIA NODULULUI SENTINELĂ LA PACIENŢII CU NEOPLASM TIROIDIAN DIFERENŢIAT

Nodulul sentinelă, definit ca prima staţie ganglionară, în diseminarea metastatică, şi-a dovedit în ultimii ani, importanţa decisivă în stabilirea tipului de rezecţie a unor tipuri de neoplazii (necesară a fi extensivă doar în cazul vizualizării pre- şi intraoperatorii, îndeosebi scintigrafice, a acestuia). Studiile cu privire la neoplasmul tiroidian sunt puţine. Se ştie, însă, că în 2/3 din cancerele tiroidiene papilare şi în 25% din cele foliculare se evidenţiază şi metastaze ganglionare regionale. Un grup de medici din Salzburg a explorat prin limfoscintigrafie, preoperator şi intraoperator, 15 pacienţi cu diagnostic de cancer tiroidian diferenţiat. La 12 din aceşti pacienţi au fost identificaţi noduli sentinelă, confirmaţi, ulterior anatomopatologic. În concluzie, studiul a demonstrat posibilitatea şi importanţa utilizării acestei tehnici şi în cazul neoplasmului tiroidian (Rettenbacher L, Kaessmann H, Hofmann A et al. Sentinel Lymph node detection in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Img* 2002 ; 29 (1) : 247).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

PARTICULARITĂŢI CLINICO-FUNCŢIONALE ALE DISFUNCŢIEI CARDIACE LA VÂRSTNICI

F. Mitu[1], Magda Mitu[2], Elena Livadariu[1], G.I. Pandele[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
2 Clinica a VI-a Medicală

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AT THE ELDERLY (Abstract): Ischaemic left ventricular dysfunction is more frequent at the elderly and has a series of clinical and functional peculiarities. The aim of the paper is to define the clinical, biochemical, and echocardiograph features of the older patients with ischaemic heart disease. **Methods**. 189 patients with ischaemic heart disease (old myocardial infarction, angina, ischaemic cardiomiopathy) have been parted, according to age, in Group A (n=101) over 60 years old and Group B (n=88) < 60 years old. Symptoms, cardiovascular risk factors, lipid profile, echocardiograph findings, and the exercise testing (at the bicycle) were analyzed. **Results**. Ischaemic heart dysfunction appears earlier at the male gender, who is dominant at Group B (83%) in comparison with Group A (48%, p=0.009). Myocardial infarction is more frequent at Group B (61 vs 42%, p=0.006), and ischaemic cardiomiopathy at Group A (34% vs. 2%, p=0.004). At Group A, symptomatic heart failure (dyspnoea of III or IV NYHA class) is prevalent (20% vs. 1%, p=0.002). Arterial hypertension was dominant at Group A (73% vs. 58%, p=0.02). At the echocardiograph examination, regional and diffuse contractility abnormalities were dominant at Group A, and the ejection fraction was lower (49±10%) in comparison to Group B (53±9%, p=0.005). Diastolic dysfunction was found in 63% at Group A and 36% at Group B (p=0.001). At the exercise testing there were not reported significant differences concerning the mechanical load according to age (87% of maximum heart rate at Group A and 83% at Group B). **Conclusions**. At the old patients with ischaemic left ventricular dysfunction the presence of a myocardial infarction is not so frequent. Systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle is more severe, the ejection fraction is lower, but the exercise capacity did not differ significant. **Key words**: ISCHEMIC HEART DISEASE, OLD AGE, LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

Prevalenţa disfuncţiei cardiace ischemice creşte odată cu înaintarea în vârstă. Deşi vârstnicii formează majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, există puţine studii care să includă această categorie, majoritatea trialurilor clinice înrolând pacienţi mai tineri. Prognosticul pacienţilor vârstnici cu disfuncţie cardiacă ischemică este grevat nu numai de afecţiunea cardiacă, dar şi de multiple comorbidităţi. Totodată, accesul la îngrijiri de lungă durată este mai limitat, iar tratamentul specific este adesea subtitrat. Această constelaţie de factori influenţează negativ evoluţia bolnavilor vârstnici cu disfuncţie cardiacă (1).

Scopul lucrării este de a descrie unele particularităţi clinice, biochimice şi funcţionale ale disfuncţiei ventriculare stângi la bolnavii peste 60 ani cu cardiopatie ischemică cronică, ţinând cont de faptul că etiologia dominantă a insuficienţei cardiace, la această vârstă, este predominant coronariană.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul studiat a fost alcătuit din 189 pacienţi (121 bărbaţi şi 68 femei), cu cardiopatie ischemică cronică, urmăriţi în Clinica a VI-a Medicală. Ei au fost împărţiţi, după criteriul vârstei, în grupul A care a inclus pe cei cu cel puţin 60 ani (n=101) şi grupul B cu pacienţi sub 60 ani (n=88). S-au analizat, în cadrul fiecărui grup, afecţiunile cardiace (prezenţa infarctului miocardic, anginei pectorale, cardiomiopatiei ischemice, simptomelor de insuficienţă cardiacă etc), factorii de risc cardio-vascular, modificările la examenul clinic al cordului. Examenele biochimice s-au axat pe analiza metabolismului lipidic şi glucidic; alături de electrocardiograma de repaus s-a efectuat, la o parte din pacienţi, testarea de efort la cicloergometru. Ecocardiografia a reprezentat examinarea obligatorie pentru evaluarea funcţiei cardiace. Radiografia toracică a servit la aprecierea globală a cardiomegaliei şi modificărilor de stază pulmonară.

Testarea de efort la cicloergometru s-a efectuat la un număr de 80 pacienţi, 20 din primul grup şi 60 din al doilea grup; restul bolnavilor au prezentat diferite afecţiuni care nu au permis efectuarea testului (boli pulmonare obstructive cronice, arteriopatii obliterante periferice, accident vascular cerebral etc).

Analiza statistică a fost efectuată în program EPI/INFO v6, valorile numerice fiind comparate prin testul chi pătrat, iar mediile aritmetice prin testul t Student.

REZULTATE

Analiza repartiţiei pe sexe la cele două grupe arată o prevalenţă apropiată la grupul A (47,5% bărbaţi şi 52,5% femei), spre deosebire de grupul B la care prevalenţa sexului masculin este dominantă (83% bărbaţi faţă de 17% femei, p=0,0009) (fig. 1). Studii epidemiologice de prevalenţă a insuficienţei cardiace la vârste peste 70 ani arată o dominanţă moderată a sexului masculin (2), dar cu diminuarea diferenţei între sexe odată cu vârsta.

Prezenţa unui infarct miocardic în istoricul clinic de cardiopatie ischemică a fost mai mare la grupul mai tânăr (61%) comparativ cu cei vârstnici (42%, p=0,006), de asemenea şi angorul de efort, în proporţie de 26% la grupul B faţă de 14% la grupul A (p=0,03). Prin contrast, cardio-

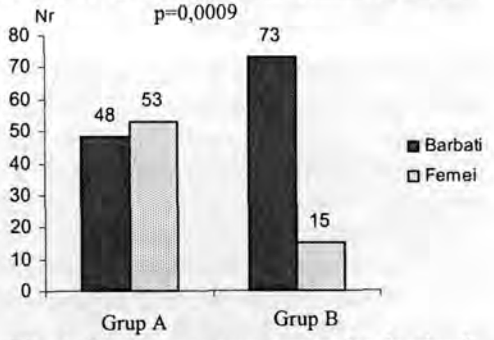


Fig. 1. Structura pe sexe a grupelor de vârstă

TABELUL I

Principalii factori de risc cardiovasculari la cele două grupe de vârstă

Factori de risc cardiovasculari	Grup A	Grup B	p
Hipertensiunea arterială	74 (73%)	51 (58%)	0,02
Ereditatea cardiovasculară	58 (57%)	54 (61%)	NS
Fumatul	12 (12%)	16 (18%)	NS
Dislipidemia	55 (55%)	57 (65%)	NS
Diabetul zaharat	25 (24%)	16 (18%)	NS
Obezitatea	45 (44%)	41 (46%)	NS

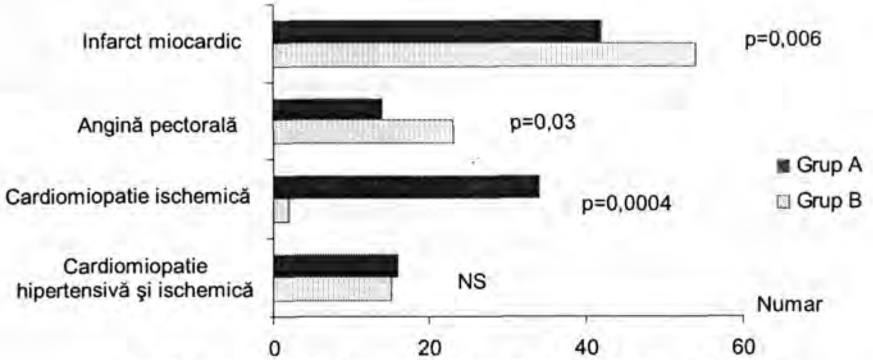


Fig. 2. Principalele afecţiuni cardiace ischemice la cele două grupe

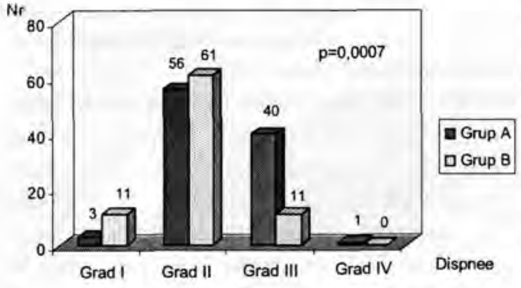


Fig. 3. Dispneea ca simptom principal la cele două grupe

miopatia ischemică, ca formă lentă de evoluţie a bolii cardiace ischemice şi cu manifestări de insuficienţă cardiacă, a avut prevalenţă net superioară la grupul vârstnicilor (Grupul A) - 34% - comparativ cu grupul B - 2% (p=0,004). Cardiomiopatia hipertensivă şi ischemică cu fenomene de decompensare cardiacă a fost prezentă în proporţii apropiate: 16% la grupul A şi 15% la grupul B (fig. 2).

Hipertensiunea arterială, ca factor de risc cardio-vascular, s-a întâlnit la aproape trei sferturi din pacienţii grupului A (73%) şi la jumătate din bolnavii grupului B (58%, p=0,02), iar ereditatea cardio-vasculară la 57% în grupul A şi 61% în grupul B. Nu au fost deosebiri importante referitoare la proporţia pacienţilor cu hipercolesterolemie, obezitate sau diabet zaharat (tab. I).

Simptomele cardiace au fost dominate de dispnee şi angină. Dispneea de grade diferite a fost prezentă la majoritatea pacienţilor; totuşi, la grupul A, pacienţii au relatat dispneea la eforturi medii şi mici într-un număr semnificativ mai mare: dispneea de gradele II, III şi IV a caracterizat 57% din bolnavii grupului A şi 43% din cei ai grupului B (p=0,007). Dispneea de gradul III, de exemplu, s-a întâlnit la 40% din vârstnicii peste 60 ani şi doar la 11% din cei mai tineri (fig. 3).

Din cei 35 bolnavi cu fibrilaţie atrială din întregul lot, marea majoritate (33) au aparţinut grupului A (p=0,0008).

Modificări ale metabolismului lipidic de tipul hipercolesterolemiei au fost remarcate la peste jumătate din ambele categorii de vârstă, cu valori medii pe cele două grupe peste limitele acceptate de ghidurile actuale: 211 ± 52 mg% la grupul A şi ceva mai mari, de 219 ± 46 mg% la grupul B. Valorile LDL colesterolului au fost de asemenea ridicate: 150 ± 49 mg% la grupul A şi 156 ± 45 mg% la grupul B. HDL colesterol a înregistrat valori medii de 44 ± 8 mg% la grupul A şi 46 ± 9 mg% la grupul B (tab. II).

Examinarea radiologică a evidenţiat cardiomegalia în proporţie semnificativ mai ridicată la grupul A (68%) comparativ cu grupul B (32%, p=0,0003), indicele cardiotoracic (ICT) fiind de 0,56 ± 0,07 şi respectiv 0,54 ± 0,09 (p=0,005).

TABELUL II

Valorile lipidelor sanguine la grupele de vârstă studiate

Parametru	Grup A	Grup B	p
Colesterol (mg%)	211 ± 52	219 ± 46	NS
HDL colesterol (mg%)	44 ± 8	46 ± 9	NS
LDL colesterol (mg%)	150 ± 49	156 ± 45	NS
Trigliceride (mg%)	114 ± 58	112 ± 55	NS
Indice de ateroscleroză (col/HDL)	5,1 ± 1,5	5,0 ± 1,5	NS

TABELUL III

Date ecocardiografice la grupele studiate

Parametru	Grup A	Grup B	p
Diametrul diastolic ventricular stâng (medie±DS)	55 ± 9	54 ± 7	NS
Diametrul sistolic ventricular stâng (medie±DS)	41 ± 8	39 ± 7	NS
Peretele posterior ventricular stâng (medie±DS)	11,9 ± 2,3	11,6 ± 2,1	NS
Septul interventricular (medie±DS)	11,8 ± 2,2	11,5 ± 2,4	NS
Diametrul atriului stâng (medie±DS)	39 ± 8	35 ± 5	0,001
Diametrul ventriculului drept (medie ± DS)	31 ± 8	29 ± 5	NS
Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (medie±DS)	49,7 ± 10,8	53,8 ± 10,9	0,005
Fracţia de scurtare a ventriculului stâng (medie±DS)	25,4 ± 6,6	27,9 ± 6,3	0,04
Tulburări regionale sau difuze de contractilitate (nr.,%)	78 (77%)	58 (66%)	NS
Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng (nr.,%)	64 (63%)	41 (36%)	0,01
Velocitatea undei E (m/s) (medie±DS)	0,54 ± 0,18	0,60 ± 0,12	0,03
Velocitatea undei A (m/s) (medie±DS)	0,58 ± 0,21	0,58 ± 0,16	NS
Raportul E/A (medie±DS)	1,04 ± 0,79	1,09 ± 0,37	0,006

Examinarea ecocardiografică a fost determinantă pentru evaluarea disfuncţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng, a dimensiunilor cavitare şi a grosimii parietale, precum şi prezenţa altor modificări valvulare. Determinarea comparativă a dimensiunilor cavităţilor cardiace şi a pereţilor nu arată deosebiri semnificative. Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FE) este însă mai scăzută la grupul A (49,7 ± 10,8%) faţă de grupul B (53,8 ± 10,9%, p=0,005), precum şi fracţia de scurtare (FS) a ventriculului stâng (25,4 ± 6,6% vs 27,9 ± 6,3%, p=0,04). De asemenea, disfuncţia diastolică ventriculară a caracterizat 64 (63%) pacienţi din primul grup faţă de numai 41 (37%) din al doilea grup (tab. III). Velocitatea undei E (determinată la examinarea Doppler) a fost semnificativ mai mică la grupul A, ceea ce a determinat şi diferenţa între valorile raportului E/A, mai redus la vârstnici (1,04 ± 0,79 vs 1,09 ± 0,37, p=0,006).

O altă diferenţă constatată este mărirea dimensiunilor atriului stâng odată cu înaintarea în vârstă (tab. III). Acest parametru pare a avea importanţă mai mare la bolnavii cu disfuncţie cardiacă peste vârsta de 70 ani, un studiu italian arătând că mărimea atriului stâng indexată la suprafaţa corporală a fost cel mai important predictor de mortalitate la acest grup, spre deosebire de fluxul mitral de tip restrictiv care s-a dovedit mai util din punct de vedere prognostic la cei sub 70 ani (3).

Se pare că la populaţia vârstnică disfuncţia cardiacă este predominant diastolică, un procent mai mare de bolnavi cu insuficienţă cardiacă prezentând funcţie sistolică prezervată (4). Totodată, disfuncţia

TABELUL IV

Rezultatele testării de efort la cicloergometru

Parametru	Grup A	Grup B	p
Frecvenţa cardiacă maximă de efort	136 ± 22	143 ± 26	NS
Tensiunea arterială sistolică maximă	187 ± 27	192 ± 32	NS
Încărcătura mecanică la nivel maxim (Watts)	75 ± 35	101 ± 56	NS
Echivalentul metabolic la efortul de vârf (METS)	5,4 ± 2,1	6,3 ± 2,6	NS
Percepţia efortului pe scala Borg	15,6 ± 1,7	15,4 ± 2,2	NS
Durata testului de efort (min)	8,1 ± 3,4	10,1 ± 5,1	NS
Nivelul maxim de efort (% din FCmax teoretică)	87 ± 12	82 ± 14	0,005

cardiacă ischemică evoluează destul de frecvent asimptomatic, fără a dezvolta simptome clinice evidente de decompensare (dispnee medie sau severă, edeme periferice etc). În momentul în care astfel de simptome apar, insuficienţa cardiacă este deja în stadiu avansat, cu prognostic cu atât mai sever cu cât şi vârsta este mai înaintată (5).

Măsurarea tensiunii arteriale în repaus a prezentat diferenţe mici, nesemnificative, ale valorii sistolice şi mai puţin a celei diastolice (145 ± 24 mmHg/83 ± 12 mmHg la grupul A şi 141 ± 26 mmHg/83 ± 14 mmHg la grupul B). Frecvenţa cardiacă în repaus a fost semnificativ mai mare la grupul vârstnicilor (83 ± 20/min vs 73 ± 12/min, p=0,002), fapt explicat atât de creşterea aşteptată a frecvenţei cardiace odată cu înaintarea în vârstă, cât şi de prezenţa disfuncţiei cardiace mai accentuate la această categorie.

Testarea de efort la cicloergometru a servit la aprecierea capacităţii funcţionale şi în vederea prescrierii unui nivel de efort fizic în cadrul programului de recuperare. Grupul A, al vârstnicilor, a realizat în medie o testare la nivel submaximal (87% din frecvenţa cardiacă maximă teoretică), cu o încărcătură mecanică de 75 ± 35 W şi un echivalent metabolic de 5,4 ± 2,1 METS. Valori apropiate, ceva mai ridicate dar fără diferenţe importante, se remarcă la grupul B. Durata totală a efortului a fost de 8,1 ± 3,4 min la primul grup şi de 10,1 ± 5,1 min la grupul B (tab. IV).

Aceste diferenţe mici, cu valori apropiate ale parametrilor de tesare de efort ar putea fi explicate de numărul relativ mic de pacienţi ai grupului A care au urmat testarea (20) comparativ cu 60 pacienţi ai grupului B. Asocierea altor comorbidităţi (boli artrozice, afecţiuni pulmonare cronice, sechele neurologice după accidente vasculare cerebrale, arteriopatii periferice etc), precum şi o complianţă ceva mai scăzută explică cel puţin parţial numărul mai redus de bolnavi vârstnici care au urmat teastarea de efort. Totuşi, cei care au fost supuşi acestei evaluări au demonstrat o capacitate de exerciţiu apropiată de a grupului mai tânăr.

CONCLUZII

Pacienţii vârstnici cu disfuncţie cardiacă ischemică au ca etiologie mai frecventă formele lente de evoluţie a cardiopatiei coronariene, precum cardiomiopatia ischemică, hipertensiunea arterială veche cu dezvoltare ulterioară a insuficienţei cardiace. De altfel, la aceştia, hipertensiunea este mai frecvent întâlnită. Din punct de vedere clinic, dispneea este simptom prevalent, de grad II şi III NYHA. Funcţia sistolică, apreciată ecocardiografic, este mai alterată, cu o fracţie de ejecţie mai mică, dar disfuncţia diastolică este evident modificată, urmare a scăderii complianţei şi creşterii rigidităţii ventriculare consecutiv ischemiei.

Capacitatea de efort a pacienţilor, raportată la vârstă, nu a variat semnificativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients : results from the National Heart Failure project. *Am Heart J* 2002 ; 143 : 412-7.
2. Helberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women ; a population-based study, *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 676-83.
3. Dini FL, Cortigiani L, Baldini U, Bini A, Nuti R, Barsotti L, Micheli G. Prognostic value of the left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002 ; 89 : 518-23.
4. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly : the Cardiovascular Health Study, *J Am Coll Cardiol* 2000, 35, 1628-37.
5. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units : data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002 ; 143 : 45-55.

NOUTĂŢI

MONITORIZAREA NEINVAZIVĂ A MOTILITĂŢII GASTRICE PRIN ELECTROGASTROGRAFIE DE ÎNALTĂ FRECVENŢĂ

Protocoalele actuale de evaluare a motilităţii gastrice includ studii scintigrafice cu Tc^{99} ale evacuării gastrice, manometrie gastrică intraluminală şi electrogastrografia (EGG). Cu excepţia EGG, toate celelalte metode prezintă dezavantajele unei tehnici de explorare invazive, ceea ce crează disconfort pacientului şi creşte costul procedurii. Autorii care au studiat înregistrările EGG au încercat să realizeze o corelaţie între modificările din spectrul de frecvenţă al traseului EGG (în special apariţia undelor lente) şi contracţiile gastrice fiziologice sau anumite stări patologice. Frecvenţa semnalului EGG poate fi corect determinată din înregistrările de suprafaţă (cutanate) abdominale prin utilizarea analizei spectrale de frecvenţă. Probleme apar când se urmăreşte stabilirea semnificaţiei clinice a modificărilor din spectrul de frecvenţă al semnalului EGG. Dintre utilizările acceptate în prezent ale EGG se menţionează : monitorizarea evacuării gastrice ; studiul efectelor hormonilor intestinali sau ale diverşilor agenţi farmacologici asupra activităţii bioelectrice gastrice ; studiul activităţii EGG la gravide ; studiul activitatii EGG în gastropareza diabetică sau la subiecţii cu "*motion sickness*". Pe baza rezultatelor obţinute şi a datelor din literatură, autorii concluzionează că semnificaţia clinică a componentei de joasă frecvenţă a traseului EGG este minimă în ceea ce priveşte funcţia biomecanică gastrică. În acest studiu se introduce un nou index al funcţiei gastrice, şi anume "EGG rapidă" (*fast EGG*-fEGG), rezultată prin prelucrarea computerizată cu mare frecvenţă de eşantionare (20 Hz) a semnalului EGG. Semnalul fRGG permite discriminarea semnalelor EGG ale perioadei de înfometare de cele ale fazei de alimentare, observate în decursul contracţiilor din faza III. Semnalul fEGG se concentrează în jurul domeniului 50-80 Hz, de unde poate fi extras prin utilizarea unui filtru Butterworth de grad patru. Aceasta evaluare non-invazivă va putea fi utilizată ca o modalitate complementară la sistemul actual de analiză a puterii spectrale din domeniul de frecvenţă al semnalului EGG. Grupul de studiu colectează în prezent date de pe subiecţi sanatoşi în scopul validării datelor obţinute la animale (Akin A, Sun HH. Non-invasive gastric motility monitor : fast electrogastrogram fEGG. *Physiol Meas* 2002 ; 23 (3) : 505-519).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

ANOMALII DE POZIŢIE ALE INIMII
O ANALIZĂ PE 1039 CAZURI

Silvia Mătăsaru, Maria Crupa, Doina Felea, Adriana Cosmescu,
Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Medicină generală/Familie-copii

ABNORMAL POSITIONS OF THE HEART. AN ANALYSIS ON 1039 CASES (Abstract): The aim was to study the impact of the cardiac malpositions into the group of the 1039 congenital heart diseases registered in the Pediatric Outpatient Department of „Sf. Spiridon" hospital. All patients were investigated noninvasively using clinical examination, electrocardiogram, routine Roentgenogram, two-dimensional and Doppler echocardiography, abdominal echography and, only in two cases, cardiac catheterisation. 23 (2.21%) from 1039 congenital heart diseases registered were cardiac malpositions: dextroposition - 3 cases (13.04%), dextrocardia - 7 cases (30.43%) and situs inversus - 13 cases (56.52%). Most of the children were boys (65.21%), 70% from all cases coming from urban area. Only 3 children had structural cardiac anomalies: two cases with dextrocardia (one with atrial septal defect and one with atrioventricular canal) and one with situs inversus and tetralogy of Fallot, two of them suffering surgical correction. Psychological impact was the main problem of these children, especially during the adolescence, except the two cases with structural cardiac abnormalities who needed following and surgical treatment. **Key words**: DEXTROPOSITION, DEXTROCARDIA, SITUS INVERSUS, HEART MALPOSITIONS

Asemenea tuturor vertebratelor, oamenii îşi stabilesc asimetria anatomică stânga-dreapta în timpul embriogenezei, morfogeneza şi poziţionarea corectă a organelor interne necesitând eliberarea şi interpretarea unor semnale precise de-a lungul axului antero-posterior şi a celui stânga-dreapta.

O cascadă de evenimente-semnal determină identitatea poziţionării de stânga sau de dreapta a viscerelor într-un mod concordant, având ca rezultat o asimetrie predictibilă a organelor. Deşi evenimentul iniţiator nu a fost demonstrat, mecanismul pare să includă o serie de molecule semnal definite genetic precum şi potenţiali factori de transcripţie specifici (1).

Morfogeneza complexă a inimii şi conexiunile sale cu vascularizaţia sunt, în mod deosebit, dependente de coordonarea căilor de semnalizare stânga-dreapta.

Dezorganizarea acestor semnale poate determina o multitudine de defecte congenitale, consecinţe ale rotaţiei şi remodelarii anormale a tubului cardiac primitiv către un organ multicameral.

Au fost, astfel, implicate:

- diferite anomalii genetice (prima anomalie molecular-genetică asociată cu defecte de asimetrie stânga-dreapta la om a fost o anumită genă pentru heterotaxie HTX-1) (2);
- rolul cililor (3,4), importanţa fiind direcţia rotaţiei lor: se pare că genele mutante nu determină doar defecte ciliare ci sunt legate şi de controlul lateralităţii organelor, determinând o asimetrie întâmplătoare stânga-dreapta;
- inversina (rol studiat în special la animal) (5);

- flectina (indică expresia specifică a asimetriei stânga-dreapta înaintea şi în timpul procesului de rotaţie în cursul dezvoltării inimii la embrionul aviar) (6);
- isoretinoinul (ACCUTANE – medicament utilizat în tratamentul acneii severe nodulare) administrat la femei gravide (7);
- diabetul zaharat matern tip I (8);
- acidul retinoic, forma biologică activă a vitaminei A (9);
- hipertermia maternă.

Poziţia cordului în torace nu implică nici o informaţie despre anatomia cardiacă internă sau despre conexiunile cardiace. Cordul poate fi situat în hemitoracele drept, în cel stâng sau plasat central. In mod similar, apexul cordului poate fi îndreptat spre stânga (levocardie), spre dreapta (dextrocardie) sau poate fi neidentificabil (mezocardie) (10,11).

Definirea anatomiei cardiace în situaţii de malpoziţie implică descrierea celor trei segmente principale ale cordului: atrii (drept şi stâng), ventriculi (drept şi stâng) şi vase mari (aorta, pulmonara). Descrierea trebuie să includă conexiunile ventriculilor cu atriile şi arterele mari, precum şi identificarea camerelor din punct de vedere morfologic şi funcţional (10,11). In final, trebuie menţionate eventualele anomalii, cardiace şi extracardiace, asociate.

Lucrarea de faţă şi-a propus să evalueze impactul anomaliilor de poziţie ale inimii în lotul de copii cu malformaţii congenitale de cord, aflat în evidenţa cabinetului de cardiologie pediatrică din Ambulatorul Spitalului „Sf. Spiridon” din Iaşi. Ne-a interesat: ponderea acestor malpoziţii cardiace, asocierea lor cu anomalii septale, valvulare, stenoze sau atrezii ale vaselor mari, cât şi evoluţia în timp şi problemele pe care le pun aceşti bolnavi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost analizate dosarele a 1039 de pacienţi cu malformaţii congenitale de cord, luaţi în evidenţă în perioada 1978-2002, având vârsta intre 1 şi 18 ani. Pacienţii provin atât din mediul urban cât şi din mediul rural, majoritatea provenind din municipiul şi judeţul Iaşi (doar 104 pacienţi provin din judeţele limitrofe).

Pacienţii au fost investigaţi prin:

- anamneză privind antecedentele personale patologice ale mamei, în special diabet, malformaţii, boli infecţioase în trimestrul I al sarcinii, vârsta ambilor parinţi;
- examen clinic complet;
- electro- şi fonocardiogramă (în dextrocardie şi situs inversus electrozii au fost inversaţi în derivaţiile standard, iar pentru derivaţiile precordiale au fost plasaţi pe hemitoracele drept);
- teleradiografie toracică;
- ecocardiografie 2M şi Doppler;
- ecografie abdominală, pentru precizarea localizării organelor din abdomenul superior (ficat,stomac) şi pentru depistarea unor anomalii splenice (asplenie, polisplenie) citate a fi asociate cu situs inversus (12,13);
- cateterism şi angiocardiografie (la copii cu malformaţii asociate, care au ajuns în clinici de chirurgie cardiovasculară).

La cazurile descoperite în ultimii ani a fost posibilă analiza secvenţiala a cordului (14), urmărindu-se:

- stabilirea situsului atrial
- determinarea conexiunilor atrioventriculare, precum şi modul de conexiune, numărul şi natura valvelor atrioventriculare
- identificarea morfologiei ventriculare
- determinarea conexiunilor ventriculo-arteriale
- determinarea relaţiilor spaţiale ale camerelor cardiace
- identificarea unor eventuale anomalii asociate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din cei 1039 copii cu malformaţii congenitale de cord aflaţi în evidenţa cabine-

TABELUL I

Structura malformaţiilor congenitale de cord aflate în evidenţa cabinetului de Cardiologie pediatrică din Ambulatorul Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi

DSV	368	Trilogie Fallot	3
DSV + StP	21	Tetralogie Fallot	66
DSV + DSA	21	Pentalogie Fallot	10
DSV + PCA	15	TVM	16
DSV + StAo	10	TVM + Tetralogie Fallot	3
DSV + IM	5	TVM + StP	2
DSV + CoAo	3	TVM + V unic + StP	1
DSV + IAo	2	TVM + VD hipoplazic	1
DSV + DSA + StP	2	TVM + AT	1
DSV + StM	1	TVM + StT	1
DSV + StP + StAo	1	AT	1
DSV + PCA + StAo	1	TAC	1
DSA	133	StAo	81
DSA + StP	9	StAo + StP	1
DSA + PVM	2	StAo + PVM	1
DSA + CoAo	1	StP	43
DSA + StAo	1	StP + CoAo	1
DSA + DVPA	1	CoAo	14
DSA + IT	1	CoAo + IM	2
CAV	17	Boală Ebstein	2
PCA	57	Anomalii de poziţie	23
PCA + StP	3	Alte malformaţii	90

tului, 23 (2,21%) au prezentat anomalii de poziţie ale inimii (tab. I). Este surprinzător să afli că unul din 50 de copii care se prezintă la medicul specialist pentru o malformaţie congenitală de cord prezintă o situare anormală a inimii în cavitatea toracică.

În ceea ce priveşte tipul, am clasificat anomaliile de poziţie în trei categorii (fig. 1):

- dextropoziţie – deplasarea spre dreapta a cordului în totalitate, fără inversarea camerelor cardiace: 3 cazuri (13,04%);

- dextrocardie – cord situat în hemitoracele drept, în oglindă faţă de poziţia normală, cu apexul în spaţiul IV–V intercostal drept, având poziţia cavităţilor inversată; organele abdominale au structură şi poziţionare normală: ficatul în hipocondrul drept, splina în hipocondrul stâng, camera cu aer a stomacului în stânga: 7 cazuri 30,43 %);

- situs inversus – asociază atât dextrocardie, cât şi inversarea organelor abdominale: 13 cazuri (56,52%), fiind cele mai numeroase.

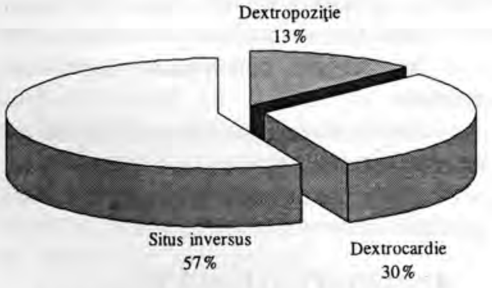


Fig. 1. Ponderea celor trei anomalii de poziţie ale cordului în lotul studiat

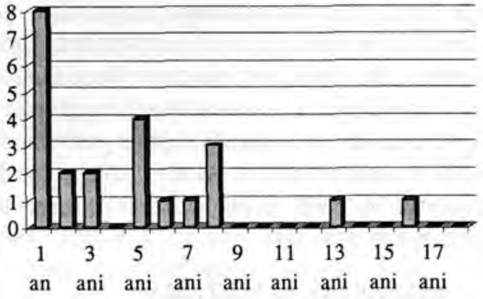


Fig. 2. Repartiţia cazurilor în raport cu momentul diagnosticării

TABELUL II

Vârsta şi locul depistării copiilor cu anomalii de poziţie ale inimii

Vârsta	Locul depistării		Total	
	Medic familie	Medic specialist		
< 1 lună		1	1	8
1-5 luni	1	3	4	
6-11 luni		2	2	
1 an		1	1	
2 ani	1	1	2	8
3 ani	1	1	2	
4 ani			0	
5 ani	1	3	4	
6 ani	1		1	5
7 ani		1	1	
8 ani	2	1	3	
9 ani			0	
10 ani			0	
11 ani			0	1
12 ani			0	
13 ani		1	1	
14 ani			0	
15 ani			0	
16 ani		1	1	1
17 ani			0	
TOTAL	7	16	23	23

Vârsta la care au fost depistate aceste anomalii de poziţie ale cordului a variat între 10 zile şi 16 ani (fig. 2, tab. II), cei mai mulţi fiind descoperiţi în primii 8 ani de viaţă.

În doar 8 cazuri descoperirea s-a făcut în primul an de viaţă, acest lucru atestând existenţa unui consult medical corect al pacientului, chiar din perioada de nou-născut. Din cei 23 de copii cu anomalii de poziţie ale inimii numai 7 au fost depistaţi de către medicul de circumscripţie/familie, restul fiind descoperiţi de medicul specialist din policlinică sau spital (tab. II).

Majoritatea copiilor provin din mediul urban: 16 cazuri - 69,56% (fig. 3, tab. II şi V), predominând sexul masculin: 15 băieţi - 65,21%, comparativ cu 8 fete - 34,78% (fig. 4).

Anamneza amănunţită efectuată în toate cazurile nu a reuşit să deceleze în antecedentele familiale, cât şi în perioada iniţială de evoluţie a sarcinii nici o cauză din cele citate în literatură a avea o posibilă legatura cu inducerea anomaliilor de poziţie a inimii.

Analizând vârsta părinţilor, am constatat că majoritatea se înscriu între 22 şi 28 ani: 65,21% dintre mame şi 78,26% dintre taţi, neputându-se stabili o corelaţie între vârsta părinţilor şi existenţa anomaliilor poziţionale ale inimii.

În ceea ce priveşte vârsta gestaţională a cazurilor luate în evidenţa cu anomalii de poziţie a cordului am constatat că din 23 de copii, doar 3 au fost născuţi înainte de termen, 2 la 8 luni şi jumătate şi unul la 7

TABELUL III

Sexul şi mediul de provenienţă al copiilor cu anomalii de poziţie ale inimii în lotul studiat

Anomalia de poziţie	Urban			Rural			Total
	F	M	T	F	M	T	
Dextropoziţie	1	1	2		1	1	3
Dextrocardie	3	3	6		1	1	7
Situs inversus	2	6	8	2	3	5	13
Total	6	10	16	2	5	7	23

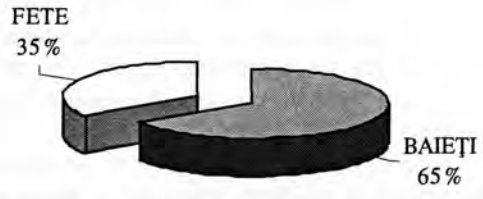


Fig. 3. Distribuţia pe sexe a copiilorcu anomalii de poziţie în lotul studiat

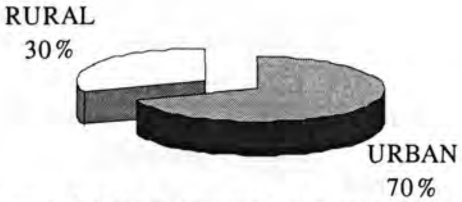


Fig. 4. Repartiţia pe medii de provenienţă a copiilor din lotul studiat

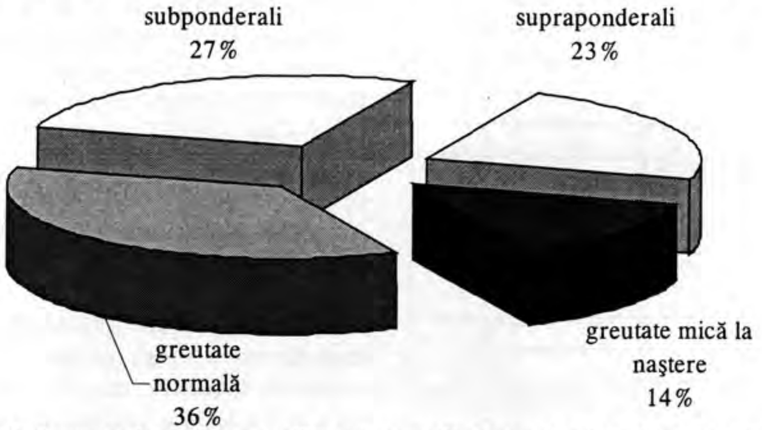


Fig. 5. Greutatea la naştere a copiilor cu anomalii de poziţie a inimii în lotul studiat

luni. Analizând greutatea acestor copii la naştere, am constatat că doar trei din ei (14%) au avut o greutate mică, restul încadrându-se între 2500 şi 4000 g (fig. 5). Din datele avute la dispoziţie nu am putut găsi o cauză comună a prematurităţii şi a inducerii unor anomalii cardiace.

În marea majoritate a cazurilor este vorba de simple anomalii de poziţie, fără asociere cu alte malformaţii cardiace (14 cazuri = 60,86%). La acestea putem adăuga încă 6 cazuri (26,08%) etichetate ca sufluri inocente în urma investigaţiilor efectuate. Doar în 3 cazuri (13,04%) s-au asociat anomalii structurale cardiace (tab. IV): un defect septal atrial cu prolaps de valvă mitrală, o tetralogie Fallot şi un canal atrio-ventricular cu întoarcere venoasă pumonară anormală.

Analizând condiţiile de diagnostic şi evoluţia cazurilor noastre, se confirmă faptul că, exceptând cazurile în care există anomalii structurale cardiace, aceşti copii nu ridică nici un fel de probleme de îngrijire din partea familiei şi a cadrelor medicale. Singura problemă este aceea a impactului psihologic asupra părinţilor la aflarea diagnosticului (părinţi care nu pot discerne diferenţa dintre o simplă anomalie de poziţie a inimii şi o malformaţie congenitală de cord propriu-zisă) şi, pe de altă parte, impactul psihologic asupra pacientului, în special la vârsta pubertăţii, când conştientizarea faptului că este puţin „altfel" decât semenii săi îi poate crea probleme de adaptabilitate şi chiar complexe de inferioritate (chiar dacă situarea cordului în hemitoracele opus poate fi salvatoare în cazul unui accident).

Unii pacienţi şi mai ales familiile lor au trebuit lămuriţi cu insistenţa că simpla anomalie de poziţie a cordului nu necesită nici un tratament medicamentos sau chirurgical, iar pacientul poate duce o viaţă absolut normală, fără nici un fel de restricţii în privinţa activităţii fizice sau a alimentaţiei.

TABELUL IV

Asocierea anomaliilor de poziţie ale cordului cu malformaţii cardiace structurale în lotul studiat

Anomalia de poziţie	**Fără malformaţii**			**Cu malformaţii cardiace confirmate**			**Suflu systolic inocent**			**T**
	F	**M**	**T**	**F**	**M**	**T**	**F**	**M**	**T**	
Dextropoziţie	1	1	2					1	1	3
Dextrocardie	2		2	1	1	2		3	3	7
Situs inversus	2	8	10	1		1	1	1	2	13
Total	5	9	14	2	1	3	1	5	6	23

TABELUL V

Malformaţii valvulare şi/sau septale asociate anomaliilor de poziţie ale inimii în lotul studiat

Anomalia de poziţie	**Malformaţia valvulară şi/sau septală asociată**	**Cazuri**
Dextropoziţie	Suflu sistolic inocent	1
Dextrocardie	Suflu sistolic inocent	3
	DSA + PVM	1
	Canal atrioventricular	1
Situs inversus	Suflu sistolic inocent	2
	Tetralogie Fallot	1

În cazurile (din fericire mult mai puţine) în care la anomalia de poziţie s-au asociat şi anomalii structurale cardiace, adevărate malformaţii congenitale de cord, pacientul

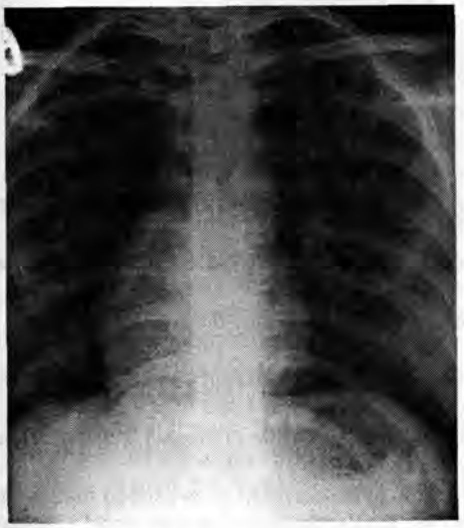


Fig. 6. I.G., 13 ani, dextropoziţie. La control scopic cordul este situat retro-sternal cu apexul în unghiul inferior stâng

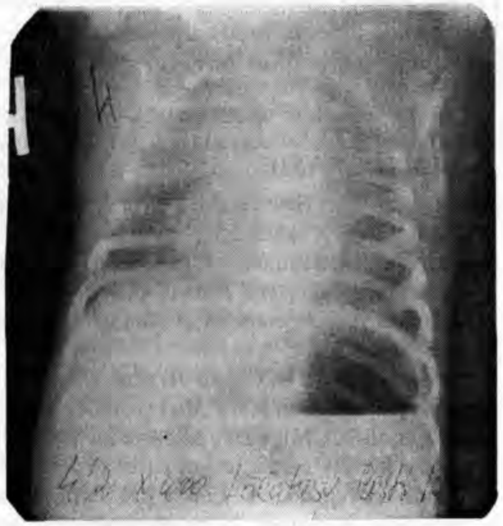


Fig. 7. L.C., o lună, dextrocardie

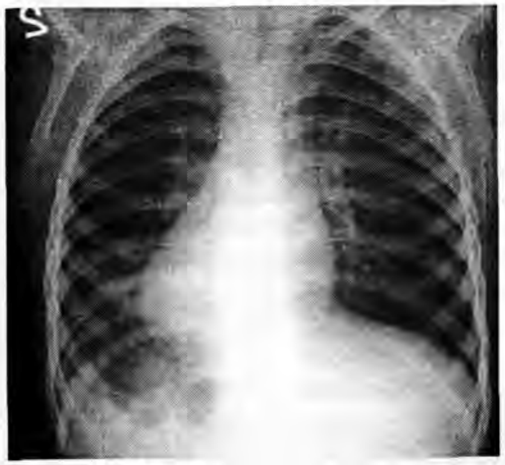


Fig. 8. N.C., 6 ani, situs inversus

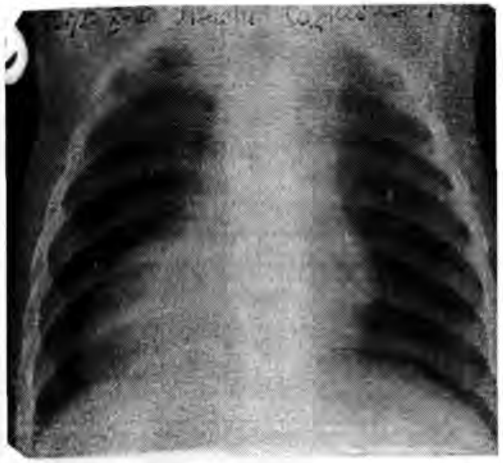


Fig. 9. U.C., 5 luni, situs inversus şi tetralogie Fallot

şi familia au fost avertizaţi asupra problemelor de ingrijire pe care le ridică malformaţiile în cauza şi asupra posibilităţilor evolutive spontane şi/sau sub tratament. Ambele cazuri au beneficiat de corecţie chirurgicală, având o evoluţie ulterioară favorabilă.

CONCLUZII

Anomaliile de poziţie reprezinta 2,21 % (23 de cazuri din 1039) din malformaţiile congenitale de cord aflate în evidenţă, frecvenţa mai mare fiind înregistrată la sexul masculin (65%) şi în mediul urban (70%).

Asocierea cu malformaţii structurale cardiace a fost prezentă la trei cazuri (13,04 %), în 6 cazuri (26,08 %) fiind vorba doar de sufluri sistolice inocente.

Anomaliile de poziţie izolate n-au ridicat probleme speciale de îngrijire, exceptând cazurile de asociere cu malformaţii de cord structurale.

Singura problemă a fost impactul psihologic asupra familiei şi asupra pacientului, în special la vârsta adolescenţei.

BIBLIOGRAFIE

1. Casey B. Two rights make a wrong, human left-right malformations. *Human Molecular Genetics* 1998 ; 7 (10) : 1565-1571.
2. Ferrero GB, Gebbia M, Pilia G et al. A submicroscopic deletion in Xq26 associated with familial situs ambiguus. *Am J Human Genetics* 1997 ; 61 (2) : 395-401.
3. Afzelius BA. Asymmetry of cilia of mice and man. *Int J Developmental Biology* 1999 ; 43 (4) : 283-286.
4. Noone PG, Bali D, Carson JL et al. Discordant organ laterality in monozygotic twins with primary ciliary dyskinesia. *Am J Med Genetics* 1999 ; 82 (5) : 155-160.
5. McQuinn TC, Miga DE, Mjaatvedt CH, Phelps AL, Wessels A. Cardiopulmonary malformations in the inv/inv mouse. *Anatomical Record* 2001 ; 263 (1) : 62-71.
6. Tsuda T, Majumder K, Linask KK. Differential expression of flectin in the extra cellular matrix and left-right asymmetry in mouse embryonic heart during looping stages. *Developmental Genetics* 1998 ; 23 (3) : 203-214.
7. Chambers CD, Jones KL, Lammer EJ, Van Bennekom CM, Mitchell AA. Accutane registered trademark - exposed pregnancies-California-1999. *MMWR* 2000 ; 83-87.

8. Splitt M, Wright C, Sen D, Goodship J. Left isomerism sequence and maternal type 1 diabetes. *Lancet* 1999 ; 7 : 215-219.
9. Sinning AR. Role of Vitamin A in the formation of congenital heart defects. *Anatomical Record* 1998 ; 253 (5) : 147-153.
10. Friedman W. Malpositions of the Heart and Cardiac Apex. In : *Braunwald Heart Disease*. Vth ed. WB Saunders, 1997, 946-947.
11. Maiorescu M, Stamate M. Anomalii de pozitie ale inimii. In : *Tratat de Pediatrie*. vol V. Bucureşti : Ed. Medicală, 1986, 711-715
12. Ruscazio M, Van Praagh S, Marrass AR, Catani G, Iliceto S, Van Praagh R. Interrupted inferior vena cava in asplenia syndrome and a review of the hereditary patterns of visceral situs abnormalities. *Am J Cardiology* 1998 ; 81 (1) : 111-116.
13. Bernstein D. Abnormal Positions of the Heart and the Heterotaxy Syndromes (Asplenia, Polysplenia). In : *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. WB Saunders, 2000, 1404-1405.
14. Devine WA, Webber SA, Anderson RH. Congenitally malformed hearts from a population of children undergoing cardiac transplantation, comments on sequential segmental analysis and dissection. *Pediatric&Developmental Pathology* 2000 ; 3 (2) : 140-154.

NOUTĂŢI

EFECTUL HEMODIALIZEI HIGH-FLUX ASUPRA STRESULUI OXIDATIV

Producere de radicali de oxigen activ de către neutrofile este crescută la pacienţii cu insuficienţă renală terminală (ESRD) şi sporeşte pe măsură ce se efectuează hemodializa cu dializoare din membrane celulozice cu low-flux. Sinteza acestor radicali liberi de oxigen contribuie la oxidrea proteinelor şi a lipidelor observată în ESRD. Un grup de cercetători americani au încercat să demonstreze că hemodializa cu membrane high-flux scade producţia de radicali liberi de oxigen şi, implicit, oxidarea proteinelor, la pacienţii aflaţi în program de hemodializă cronică. Ca metodă, au folosit măsurarea producerii de radicali de oxigen de catre neutrofile în cursul hemodializelor efectuate cu membrane high-flux din polisulfonă şi triacetat de ceuloză. Grupările sulfhidril şi carbonil libere şi producerea de proteine oxidate au fost măsurate prin evaluarea oxidării proteinelor plasmatice. S-a observat că, predialitic, producţia de radicali liberi de oxigen, de către neutrofile, este mai mare decât normalul şi creşte semnificativ după primele 30 minute de la trecerea sângelui prin dializor. Postdializă s-a dovedit că nivelul producerii de radicalil liberi de oxigen de către neutrofile scade şi nu este diferit faţă de normal. Predialitic, oxidarea semnifcativă a proteinelor plasmatice a fost evidentă prin reducerea gruparilor sulfhidril libere, creşterea grupărilor carbonil şi a producerii de proteine înalt oxidate. Postdializă, grupările libere sulfhidril ale proteinelor plasmatice au crescut aproape de nivelul normal în timp ce grupările libere carnbonil ale proteinelor plasmatice a crescut uşor, iar producerea de proteine înalt oxidate a rămas neschimbată. În concluzie, rezultatele acestui studiu au arătat că producerea de radicali liberi de oxigen de către neutrofile se normalizează în cursul hemodializei high-flux, chiar dacă se înregistrează o creştere a acestei producţii în stadiile precoce ale dializei. Această descreştere a producerii de radicali liberi de oxigen se asociază cu o îmbunătăţire a nivelului doar a unora dintre proteinele oxidate, dar nu a tuturora (Ward RA, Ouseph R, McLeish KR. Effects of high-flux hemodialysis on oxidant stress. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 353-359).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

PARTICULARITĂŢI ALE FUNCŢIEI VENTRICULULUI STÂNG LA COPIII CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ

Georgiana Russu, A.G. Dimitriu, N. Nistor, O. Brumariu, Cristina Jităreanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Pediatrie

ASPECTS OF CARDIAC FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE (Abstract) : Objective : to present the main morphological and functional cardiac modifications in children with chronic renal failure (CRF) and the effect of hemodialysis on sistolic function of the left ventricle (LV). Methods : 22 patients (5-19 years) with CRF of different degrees of severity. 16 of them were included in a hemodialysis (HD) program and they were followed-up for at least 1 year. The sistolic and diastolic function of the LV were investigated by echocardiography (echo) 2D and Doppler. Results : Although the clinical signs of cardiac suffering were rare, echo detected concentric hypertrophy (9 cases), dilated cardiomyopathy (4 cases), mitral and tricuspidian regurgitation and pulmonary hypertension (3 cases) and pericardial effusion (10 cases). Sistolic function was normal in most of the cases, but the diastolic function (evaluated by E/A ratio, isovolumic relaxation and deceleration time) was modified in 10 cases. The HD session induced the improvement of the LV sistolic function parameters and the decrease of right ventricle dimensions. Conclusions : Echocardiography has a higher sensitivity compared to ECG and chest X-ray in evaluation of the LV function, mainly in the cases without cardiac simptoms. An efficient chronic HD program and also a complex antihipertensive treatment contribute to the alleviation of the LV function. For the HD session, echo is useful in monitoring the sistolic LV function. **Key words** : CHRONIC RENAL FAILURE, LEFT VENTRICLE, ECHOCARDIOGRAPHY, CHILDREN

Afectarea cardiovasculară la copilul cu insuficienţă renală cronică (IRC) poate fi severă, agravând prognosticul. Obiectivul lucrării constă în prezentarea principalelor aspecte morfologice şi funcţionale ale ventriculului stâng (VS) la copilul cu IRC şi efectul hemodializei asupra funcţiei sistolice a VS.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost studiaţi 22 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani, internaţi cu IRC în diferite stadii de evoluţie. Aspectele funcţionale şi morfologice ale VS au fost studiate prin :

- Examinare clinică
- Electrocardiogramă (ECG)
- Radiografie cardio-toracică (RxT)
- Ecocardiografie mono, bidimensională şi Doppler

Rezultatele au fost interpretate pe baza :

- Valorilor sistolice şi diastolice ale tensiunii arteriale
- Stadiului IRC
- Existenţa programului de hemodializă cronică şi durata lui

Toţi pacienţii au fost complet reexaminaţi după 6 - 12 luni.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Dintre pacienţii studiaţi, 16 erau incluşi în program de hemodializă cronică, restul primeau tratament medicamentos. 13 cazuri prezentau valori crescute ale tensiunii arteriale. Studiind etiologia hipertensiunii arteriale (HTA) la lotul studiat (tab. I), se observă incidenţa crescută a glomerulonefritei cronice (7 cazuri), urmată de nefropatia obstructivă (5 cazuri), pielonefrita cronică, amiloidoza renală.

TABELUL I
Etiologia IRC

Etiologie	Număr cazuri
Nefropatie obstructivă	5
Pielonefrită cronică	2
Glomerulonefrită cronică	7
Amiloidoză renală	2
Idiopatică	2

Manifestările clinice au fost nespecifice, determinate de boala de bază. 13/19 pacienţi prezentau hipertensiune sistemică : 3 cazuri cu HTA de graniţă (23% cazuri), 6 cazuri (46%) cu HTA confirmată şi 4 cazuri (31%) cu HTA severă.

Electrocardiograma a relevat în 9 cazuri semne de hipertrofie a VS şi manifestări determinate de diselectrolitemie în 3 cazuri.

Radiografia cardio-toracică a decelat mărirea VS în 5 cazuri şi cardiomegalie la 1 caz cu exudat pericardic important.

Ecocardiografia este investigaţia de bază pentru studiul morfologiei şi funcţionalităţii cordului la bolnavii cu IRC. Deşi încă din 1944 Raab a sugerat prezenţa unei cardiomiopatii specifică uremiei, nu s-a precizat până în prezent dacă există o afectare cardiacă proprie uremiei, deci o veritabilă cardiomiopatie uremică, sau, de fapt, există o constelaţie de situaţii cardiovasculare particulare (ex. cord hipertensiv + status hiperkinetic) reflectată prin anomalii ecocardiografice. Rolul acestor factori colaterali nu trebuie neglijat, ei pot fi dominanţi şi, oricum, potenţează efectul cardiomiodepresant al uremiei.

Cea mai frecventă modificare cardiacă la pacienţii cu IRC în stadiul terminal este hipertrofia VS (aproximativ 41% cazuri), caracteristică fiind hipertrofia septală asimetrică (4). Urmează, în ordinea frecvenţei, dilatarea VS (28% cazuri), care nu se însoţeşte întotdeauna de diminuarea funcţiei sistolice. Prevalenţa cardiomiopatiei dilatative este mai redusă (18% cazuri). La lotul studiat, a fost decelată hipertrofie concentrică a VS în 9 cazuri şi hipertrofie septală în 6 cazuri. Cardiomiopatia dilatativă a fost descoperită la 4 pacienţi.

Disfuncţia diastolică a VS, reprezentată de complianţa ventriculară scăzută şi de umplerea diastolică pasivă anormală, pare a fi extrem de frecventă, fiind prezentă şi la pacienţii asimptomatici (2). Un aspect caracteristic îl reprezintă reducerea amplitudinii fluxului transmitral corespunzător umplerii rapide (unda E) şi inversarea raportului umplere rapidă pasivă/umplere atrială (E/A). Disfuncţia diastolică se corelează clar cu hipertrofia ventriculară, mai ales de tip asimetric. În studiul nostru, disfuncţia diastolică a fost decelată la 10 cazuri (15%).

Alte modificări evidenţiate prin examinare ecocardiografică Doppler au fost : refluare mitrală şi tricuspidiană şi hipertensiune pulmonară (3 cazuri), exudat pericardic în 10 cazuri, 2/10 cu semne de tamponadă pericardică. Funcţia sistolică a fost normală în majoritatea cazurilor. În ciuda numărului mic de cazuri, a fost observată o incidenţă redusă a modificărilor ECG şi radiologice comparativ cu descoperirile ecocardiografice.

Hemodializa ameliorează funcţia contractilă a cordului prin următoarele mecanisme : diminuarea pre- şi postsarcinii, creşterea concentraţiei calciului ionizat, ionizat, modificarea raportului calciu/potasiu, stimulare adrenergică, îndepărtarea unor toxine uremice cu efect cardiomiodepresant, stimularea producerii de monoxid de azot. După dializă s-a observat scăderea semnificativă a greutăţii corporale, tensiunii arteriale sistemice, volumului telediastolic al ventriculului stâng şi debitului cardiac, concomitent cu creşterea fracţiei de ejecţie şi vitezei de scurtare a fibrelor circumferenţiale, date concordante cu studiile diferiţilor autori (1,3,5,6).

Hipertensiunea arterială sistemică a determinat modificări de repolarizare a ventriculului stâng, impunând efectuarea hemodializei şi tratamentului antihipertensiv. Tratamentul antihipertensiv individualizat, asociind spironolactonă şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, a determinat un control eficient al valorilor tensiunii arteriale, reducerea grosimii pereţilor ventriculari şi ameliorarea disfuncţiei diastolice a ventriculului stâng. La lotul studiat, examinarea ecocardiografică repetată (la 6-12 luni) a notat reducerea diametrului diastolic şi grosimii peretelui ventriculului stâng după hemodializă şi tratament antihipertensiv.

CONCLUZII

Ecocardiografia are sensibilitate şi specificitate semnificativ superioare radiografiei cardio-toracice şi ECG în depistarea precoce a disfuncţiei VS, în special la cazurile fără simptome cardiace.

Deşi disfuncţia diastolică este menţionată cu incidenţă crescută chiar la pacienţii asimptomatici, în lotul studiat am decelat doar 15% cazuri cu inversarea raportului E/A, corelat cu hipertrofia septală.

Severitatea afectării cardiace (asimptomatică pentru o lungă perioadă de timp la pacienţii cu IRC) demonstrează necesitatea examinării ecocardiografice din primul moment al stabilirii diagnosticului.

Un program eficient de hemodializă cronică asociat cu un tratament antihipertensiv complex contribuie la ameliorarea funcţiei ventriculului stâng. Pe parcursul şedinţei de hemodializă, ecocardiografia este utilă pentru monitorizarea funcţiei sistolice a ventriculului stâng.

BIBLIOGRAFIE

1. Coresh J, Longenecker J, Miller R et al., Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : S24-S30.
2. Hutting J, Alpert MA. Course of left ventricular diastolic dysfunction in end stage renal disease on long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1993 ; 39 : 81-87.
3. Parfrey PS, Harnett JD, Griffith JM, Taylor R. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990 ; 55 : 114-120.
4. Rigatto C, Parfrey PS. Uremic cardiomiopathy : an overload cardiomiopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001 ; 4 : 93-95.
5. Sadler DB et al. Impact of hemodialysis on left and right ventricular Doppler diastoliv filling indices. *Am J Med Sci* 1992 ; 304 : 83-90.
6. Trovato GM, Iannetti E, Carpinteri G. Cardiac function and extracellular water relationship in hemodialysis. *J Nephrol* 1996 ; 9 (6) : 295-298.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

WHAT ADDED VALUE DOES AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING BRING TO THE MANAGEMENT OF POST RENAL TRANSPLANTATION HYPERTENSION ?

A. Covic[1], D.J.A. Goldsmith[2], P. Gusbeth-Tatomir[1], Anca Seica[1],
S. Jayawardene[2], M. Agharazii[2], B. Afzali[2]
"C.I. Parhon" University Hospital Iaşi
1 Dialysis Center
Guy's Hospital London
2 Renal Division

WHAT ADDED VALUE DOES AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) BRINGS TO THE MANAGEMENT OF POST RENAL TRANSPLANTATION HYPERTENSION ? (Abstract) : **Objective** : To evaluate BP control, white coat hypertension (WCH) and abnormal circadian variability in a significant outpatient sample of renal transplant (RTx) subjects, normotensive at the last regular visit. **Methods** : ABPM (Spacelab 90217) was performed every 15 min between 07 : 00-23 : 00 h and every 30 min between 23 : 01- 06.59 h. in all patients ($N=68$, 39M, S-Cr. $=153 \pm 49$ µmol/l) normotensive at their last regular office BP (O-BP) measurement and with available BP records for the 12 months preceding RTx and 6 months preceding ABPM. **Results** : BP values were frequently abnormal in this RTx cohort considered to have a satisfactory BP control. O-BP (measured with a Hawksley random-0 sphygmomanometer on the day of ABPM) was 135.5/80.6 mmHg, 47.1% of the patients with abnormal BP values. By comparison, ABPM showed a lower prevalence of uncontrolled BP : 44.1% for 24 h.-BP and only 35.3% for the daytime awake period, with values of 134.5/80.4 and 135.3/81 mmHg respectively ($P=NS$ from O-BP). The prevalence of WCH was 12%. 24-h SBP is related to O-SBP ($r=0.71$, $P<0.01$) and Bland-Altman analysis demonstrates that $>95.6\%$ of all differences between systolic ABPM and O-BP values are within $\pm 2SD$ of the identity line. However, although 24-h DBP is equally related to O-DBP ($r=0.64$, $P<0.01$), on Bland-Altman analysis, 8.8% of the differences between diastolic ABPM and O-BP values are outside $\pm$ 2SD of the identity line. Thus, systolic but not diastolic O-BP correlates with, and can be substituted to ABPM derived values. Non-dipping was frequent, regardless of the definition of normal nocturnal BP fall (10 mmHg or 10% of the daytime SBP) : 82.4%, 89.7%. Even if normality was strictly defined as a night/day ratio <0.90 for SBP *and* <0.92 for DBP, non-dipping prevalence was high 73.5%, with more than one-third of the RTx patients having nocturnal hypertension (ratio > 1). **Conclusions** : BP control is not optimal in one-third of a typical RTx population. Furthermore, nocturnal hypertension is a frequent and underestimated phenomenon in this population. There is a good agreement between ABPM derived and casual systolic values. Office measurements, due to WCH, are under-evaluating the quality and efficacy of the antihypertensive regimens. **Key words** : AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING, SECONDARY HYPERTENSION, RENAL TRANSPLANTATION, WHITE COAT HYPERTENSION

Blood pressure (BP) control in transplant patients (RTx) is an important issue. Hypertension (HTN) is a strong predictor of acute rejection. Of 1641 transplant recipients, acute rejection developed in 81% of those whose BP increased vs 22% of those whose

BP decreased after transplantation (4). More importantly, numerous studies have shown associations between HTN and chronic allograft dysfunction (12,25), although it is still debatable (at least by some authors) if inside this relationship the kidney is „culprit or victim" (14,22). The real importance of aggressive BP control in RTx patients has not been formally proved. In a retrospective analysis including over 29000 patients, Opelz et al. (20) analyzed graft and patient survival rates over 7 years in relation to blood pressure and found a significant increase (at least 1.16 fold for systolic) in chronic rejection risk in hypertensive renal transplants compared to normotensive subjects. Hypertension was an independent predictor of other recognized risk factors: age, HLA mismatch, gender and race, preformed antibodies. Moreover, this higher risk was present even in patients without any acute rejection episodes suggesting that HTN was not a consequence of the host's alloimmune response. Furthermore, similarly to primary renal diseases, agressive BP control may delay the onset of renal death specially of proteinuric glomerular lesions.

By contrast with all these data, Cheigh et al. (3) found that graft survival was similarly impaired in patients with well controlled and poorly controlled hypertension compared with normotensive controls supporting the hypothesis that raised BP is just a consequence of impaired renal allograft dysfunction. However, treatment is usually guided casual BP measurements which may underestimate real 24 hrs. BP levels. Only the use of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) may really define excellent BP control, and thus in a prospective well-designed study, solve this debate. In the end the distinction might be just academic if one takes into account the fact that in renal transplant patients, the cardiovascular and overall mortality are strongly related to the BP level (22) and it is an undisputed fact that, in this population, hypertension has an increased incidence and prevalence (1), and is often difficult to control (22).

However, presently it is not well-known what is the real proportion of white-coat hypertension (WCH) from the high prevalence of HTN. More importantly, even less is known about the real BP control in office normotensive renal transplant subjects since, as seen often in chronic renal failure and dialysis subjects, casual BP measurements (taken at home or in the office) are not representative of average BP after renal transplantation. Furthermore nocturnal hypertension is frequent in end-stage renal disease (5) and possibly transplant patients (13). Several studies demonstrated that, more often, mean 24-hour BP levels as determined by ABPM values exceed casual BP values and are more sensitive than casual BP in detecting abnormal BP (9,17). Since a large body of evidence (for review see (5)) from dialysis populations, as well as prospective studies performed in renal transplant subjects, found ABPM parameters (levels and circadian variability) to be stronger predictors of renal function decline (14) and cardiovascular abnormalities (11, 13), than office BP, it seems important to determine the real extent of abnormal ABPM - derived BP values in a population of RTx subjects, *considered normotensive* from previous office measurements. A secondary objective of our study was to assess the prevalences of WCH and of lack of nocturnal physiologic decline in BP ("non-dipping") in this special subset, regardless of the different reported definitions of this phenomenon.

METHODS

Inclusion criteria - all patients transplanted between June 1998 to December 1999: N= 95. Of these 80 were on anti-HTN therapy (36 on mono-, 25 on double, 15 on triple and 4 on quadruple anti-hypertensive therapy). From the initial cohort for the study were selected only patients with:

a) normal BP values (< 140/90 mmHg) at the last regular office BP (O-BP) measurement;

b) consent for, and good quality ABPM;

c) available BP records for the 12 months preceding RTx and 6 months outpatient preceding ABPM.

68 patients were included in the study.

Office Random-0 BP (O-BP) was measured with a Hawksley random-0 sphygmomanometer during a regular outpatient clinic after a 10 minute rest in a sitting position and quiet environment. Patients were classified as hypertensive if BP values exceeded 140/90 mmHg.

ABPM. A Spacelab 90217 equipment was used for its good validation in renal patients (13,21); readings: every 15 min between 07:00-23:00 h and every 30 min between 23:01- 06:59 h. All patients kept activity diaries to define the awake and asleep periods. Hypertension definitions based on ABPM derived BP levels (awake - diurnal, sleep - nocturnal and mean 24 hrs.) were similar to (23) and as recommended by (18) for use in nephrology.

BP variables: 12 months pre-RTx office BP mean, 6 months pre-study office BP mean, Office random-0 BP, ABPM: 24 hrs BP mean, ABPM diurnal (awake) BP mean, ABPM nocturnal (asleep) BP mean, ABPM derived dipping status.

Statistics. All analyses were performed using a SPSSŇ package. Statistical methods included: linear regression, one-way analysis of variance, Chi-square, t-testing, all with two-tailed and significance for $p < 0.05$. The agreement between paired office

TABLE I

Demographic data

N	*68*
Gender	M:F = 39:29
BMI (kg/m^2)	24.7 ± 3.9 (18 - 37)
Weight (kg)	72.6 ± 15.1 (47 - 130)
Age of the recipient (years)	41.9 ± 13.7 (19 - 70)
Dialysis duration before RTx (months)	26.9 ± 24.3 (1- 156)
Dialysis type pre-RTx	HD = 35.1% CAPD = 59.6% Pre-emptive = 5.3%
Donor type	Live related donor = 26.9% Non beating cadaveric donor = 41,8% Heart beating cadaveric donor = 29.9% Unknown = 1.5%
Donor age (years)	39.9 ± 14.1 (11 - 65)
CsA level (ng/ml) (N=46)	251.4 ± 70.3 (94 - 442)
Tacrolimus level (N=22)	9.8 ± 2.9 (5 - 17)
S-Creatinine (µmol/l)	153.1 ± 49.7 (75 - 327)
Normal renal function (S-Creatinine < 1,5 mg/dl)	N = 29 (42,6 %)

CAPD = continous ambulatory peritoneal dialysis, CsA = cyclosporine A, HD = chronic hemodialysis, RTx = renal transplantation and ABPM recordings was evaluated by the Bland-Altman analysis.

RESULTS

Demographic information of the study population is shown in Table I.

By inclusion all 68 patients had normal office BP levels at their last regular transplantation clinic, 79.4% of them being treated for HTN (see Table IIA and IIB). However, using a random-0 Hawksley BP monitor, 32/68 patients had abnormal BP values - similar proportions from the treated or untreated subgroups. More patients after renal transplantation achieved normal BP values on antihypertensives (28/36) compared to the dialysis pre-RTx period (10/31), $P<0.05$; however, on dialysis more patients achieved their targets for normal BP without BP medication (only adjustment of the dry-weight) - 21/31 compared to only 8/36 for the transplant period, $P<0.05$ - see Table IIB.

Mean BP levels and HTN prevalence according to different types of BP measurement are shown in Table III. There was no difference in any of the different measures of BP between the cyclosporine and the tacrolimus treated patients (data not shown). Overall, ABPM showed the best BP control (largest proportion of patients with normal BP values); when comparing diurnal ABPM levels with random-0 Hawksley BP values, it became apparent that up to 12% of the hypertensive patients have in fact white-coat hypertension (normal ABPM awake diurnal values - see Table III).

TABLE IIA

Real blood pressure control (random-0 Hawksley monitor) and office measurements (performed on the day of the ambulatory blood pressure monitoring)

	Pre-STUDY anti-hypertensive treatment			
	With anti-HTN medication		Without anti-HTN medication	
	79.4% (N=54)		20.6% (N=14)	
BP	Abnormal BP	Normal BP	Abnormal BP	Normal BP
Control	*N=26 (48.1%)*	N=28 (51.9%)	*N=6 (42.9%)*	N=8 (57.1%)

TABLE IIB

Real BP control according to antihypertensive medication and period of evaluation

	Random-0 (Hawksley) office BP		Pre-Tx BP (1)	
	Normal BP N / %	Abnormal BP N / %	Normal BP N / %	Abnormal BP N / %
No anti-HTN	8 / 11.8 (*)	6 / 8.8	21 / 30.8	12 / 17.6
Anti-HTN	28 / 41.2 (*)	25 / 36.8	10 / 14.7	25 / 36.8
1 class anti-HTN	10 / 14.5	16 / 23.5	5 / 7.4	12 / 17.6
2 classes anti-HTN	10 / 14.5	7 / 10.3	3 / 4.4	8 / 11.8
3 classes anti-HTN	8 / 11.8	2 / 2.9	2 / 2.9	4 / 5.9
4 classes anti-HTN	-	-	-	1 / 1.5
TOTAL	36 (52.9)	32 (47.1)	31 (45.6)	37 (54.4%)

(1) - defined as a mean of 12 months pre-RTx ; * - $P<0.05$ compared to pre-RTx period

TABLE III

Hypertension prevalence according to different types of BP measurement

SBP / DBP (mmHg)	*Mean ± SD N = 68*	*Definition of HTN*	*% (N) hypertensives*
ABPM - awake-BP	135.3 ± 13.0 81.2 ± 7.9	> 140 / 90	35.3% (N=24)
ABPM - 24 hrs. BP	134.5 ± 13.3 80.4 ± 8.1	> 135 / 85	44.1% (N=30)
Office single BP measurement (*)	135.4 ± 16.9 80.6 ± 9.9	> 140 / 90	47.1% (N=32)
Office 6 months pre-study mean BP	133.9 ± 12,7 79.1 ± 6.9	> 140 / 90	66.2% (N=45)
Pre-Tx BP	144.0 ± 16.7 83.3 ± 8.8	> 140 / 90	55.2% (N=32)

(*) - Hawksley BP random-0 monitor

ABPM derived BP levels are strongly related to office-derived BP levels, both for systolic and diastolic values, in RTx subjects (Table IV). The mean difference between 24-hour ambulatory and single office random-) BP was -2.8+/-15.2 (range = -64 to 34 mmHg); the mean difference between 24-hour ambulatory and single office random-) BP was -1.7+/-12.7 (range = -64 to 34 mmHg). Bland-Altman analysis demonstrated that >95.6% of all differences between systolic ABPM and office-derived BP values are within ±2SD of the identity line (fig. 1). However, on Bland-Altman analysis > 7% of the differences between diastolic ABPM and office-derived BP values are outside ±2SD of the identity

TABLE IV

Correlations between ABPM derived BP levels and office-derived BP levels - shown are correlation coefficients - r

a) systolic blood pressure

BP	6 months pre-study office mean	ABPM 24 hrs	ABPM diurnal	ABPM nocturnal
Office random-0	0.822**	0.706**	0.709**	0.644**
6 month pre-study office mean		0.662**	0.634**	0.628**

b) diastolic blood pressure

BP	6 months pre-study office mean	ABPM 24 hrs	ABPM diurnal	ABPM nocturnal
Office random-0	0.634**	0.644**	0.667**	0.578**
6 month pre-study office mean		0.716**	0.706**	0.594**

**$P<0.01$

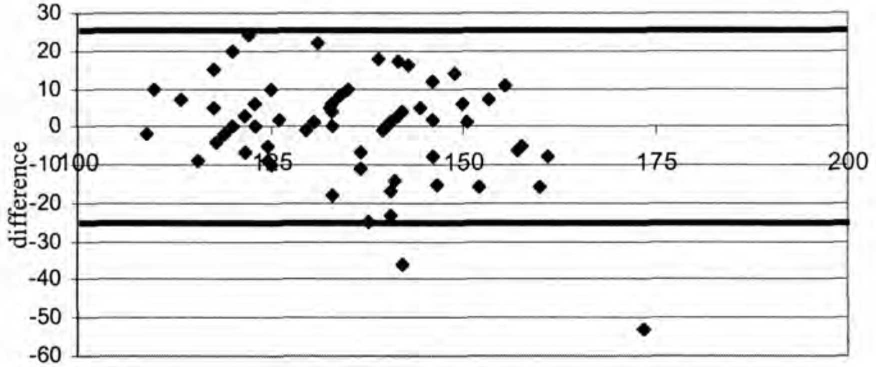


Fig. 1. Bland & Altman analysis : ABPM (24 hrs mean SBP) vs Random-0 (Hawksley) office SBP. Bland-Altman analysis demonstrated that >95.6% of all differences between *systolic* ABPM and office-derived BP values are within ± 2SD of the identity line

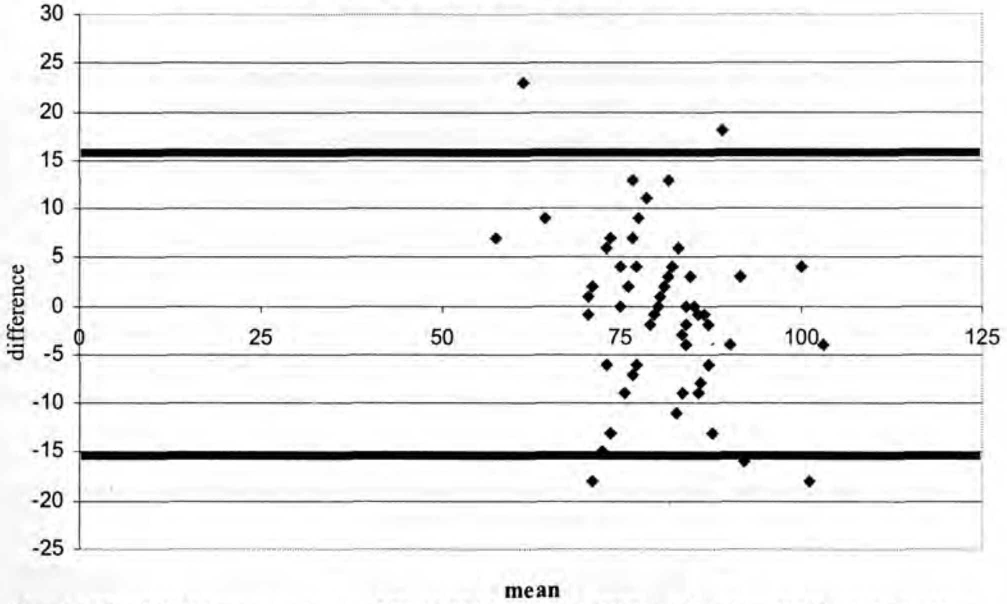
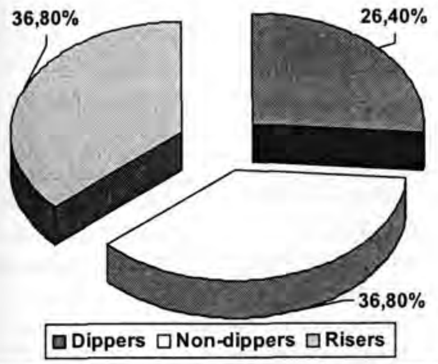


Fig. 2. Bland & Altman analysis : ABPM (24 hrs mean DBP) vs Random-0 (Hawksley) office DBP. > 7% of the differences between *diastolic* ABPM and office-derived BP values are outside ± 2SD of the identity line

line (fig. 2). Thus, systolic but not diastolic office-BP correlates with, and can be substituted to, ABPM derived values.

Figure 3 shows the prevalence of "non-dippers", according to different accepted definitions for the normal dipping. Using the most restrictive of the definitions (Staessen et al.) 74% of the patients had an abnormal circadian pattern on 24 hrs ABPM and possibly more important 37% being in fact risers (nocturnal, asleep BP levels > diurnal, awake BP levels). There were no difference between dippers and non-dippers in terms of immunosuppressive regimens. There was no correlation between dipping status and time after renal transplantation.



Dipping definition - NORMAL =	Prevalence of dippers	Prevalence of non-dippers
> 10 % fall in nocturnal BP	10.3%	89.7%
> 10 mmHg in nocturnal BP	17.6%	82.4%
a night/day ratio <0.90 for SBP *and* <0.92 for DBP	26.4%	73.6%

Fig. 3. Prevalence of "non-dipping" in a renal transplant population

DISCUSSION

The present study evaluated the extent of abnormal ABPM - derived BP levels and circadian variability - in a population of RTx subjects considered to have well-controlled BP from usual office evaluations, and also determined the prevalence of WCH in this setting

ABPM vs casual BP in RTx. The few existing studies indicate large differences between casual and 24-hour BP measurements. Only 63% of 27 RTx patients were found to be in the same BP category (i.e. either hypertensive or normotensive) by both methods (17). No systematic algorythm or regresion equation can be determined from comparison studies, since ABPM is both underestimated and overestimated by O-BP (17). Possibly, more often, mean 24-hour BP levels - as determined by ABPM values - exceed O-BP values (13).

Our analysis first confirms previous studies reporting frequently abnormal BP values in renal transplant subjects thought to have a satisfactory BP control. In fact between 35 to 44% of these patients had abnormal ABPM values (depending of the ABPM period : diurnal or 24 hrs respectively). Half of a typical RTx population treated for hypertension but with normal BP values at the last regular office visit, has in fact abnormal BP values on office random-0 BP evaluation. Another half of the patients considered normotensives and without BP medication have also abnormal BP values on office random-0 BP evaluation. There was no difference in BP control between the two major immunosuppressive RTx regimens : cyclosporin vs tacrolimus.

Secondly, our data show rather a good agreement in classifying renal transplant subjects as hypertensives, between single BP measurements with a random-0 Hawksley monitor and a 24-hrs BP mean, derived from ABPM, in contrast with recent data from an adult population with chronic allograft nephropathy (13). However in Kooman's study (13) all patients, by inclusion, had a significant renal impairement and also a highly abnormal BP variability (unusually high proportion of non-dippers - 94% compared to 25-78% in other studies (2,6,8,19,24)). Supporting our conclusion, and in fact similarly to Kooman's data (13), ABPM derived BP levels are strongly related to office-derived BP levels, both for systolic and diastolic values, in RTx subjects. Bland-Altman analysis demonstrated that >95% of all differences between *systolic* ABPM and office-derived BP values are within ±2SD of the identity line. However, on Bland-Altman analysis > 7% of the differences between *diastolic* ABPM and office-derived BP values are outside ±2SD of the identity line. Thus, systolic but not diastolic office-BP correlates with, and can be substituted to, ABPM derived values. In children - where the awareness towards wearing the ABPM device is greater there is only a slight correlation between daytime

BP obtained by ABPM and casual recordings, restricted to diastolic values (lesser influence of the sympathetic tonus) (16).

Overall, ABPM tends to demonstrate a better BP control (in contrast with data from pediatric renal transplant populations (16)), suggesting that only approximatively 12% (difference from diurnal BP mean and random-0 BP hypertension derived prevalence) of the abnormal BP levels recorded in office settings, even when using sophisticated measurements (random-0 BP), are in fact white coat hypertension (vs 32% in subjects with chronic allograft nephropathy (13)).

Circadian variability of BP. Similarly to many CRF and dialysis patients, in RTx subjects, despite a mild renal impairement, the "non-dipper" pattern (NDP) is extremely common, with a prevalence from 25 to 78% usually reported in the literature (2,6,8,19,24). More importantly, more than one-third of this RTx patients have nocturnal hypertension (asleep/awake BP ratio > 1) – condition associated with significantly more end-organ damage. This finding, also recently acknowledged by (13), seems to be a particular hallmark of renal transplant patients, since its magnitude is different from dialysis populations (5). The causes of this highly abnormal circadian rhythm are not clear, but it appears not to be related to the autonomic dysfunction (19), or to the degree of renal impairment - often only too modest (see table for our population), although in a recent survey including only patients with chronic allograft nephropathy the proportion of non-dippers was 95% (13). It seems that immediately (days) after transplantation non-dipping prevalence is high / ubiquitous (? !) but significantly decreases at 35-40 days, tendency associated with the decrease in body weight, correction of uraemia and decrease in the dose of immunosuppressive drugs (5). This possible important influence of the immunosuppressive therapy is confirmed by observations that the loss of normal circadian rhythm is usually recovered after 1 year, when the dose of immunosuppressors is lower and when the renal function is good (in those cases where the NDP persists, the function of the graft is often altered (10, 15)). In the study of Gatzka et al. (10), the prevalence of dippers increased from 27% in the early post-transplant phase (<7 months) to 73% after 1 year, this effect being independent of the level of 24-hour BP or of the antihypertensive medication. Similarly to (13) we confirm the lack of a significant cross-sectional relationship between the dipping status and time on transplantation, supporting the hypothesis of acute changes in the circadian variability pattern during the early post-transplant phase. Moreover, in one study, beyond the first year non-dipping was always associated with a renal pathology (17).

CONCLUSION

BP control is not optimal in at least one-third (to half) of a typical renal transplant population, considered well-treated. Furthermore, nocturnal hypertension is a frequent and underestimated phenomenon in this population. Office measurements, probably due to white-coat hypertension, are underevaluating the quality and efficacy of the antihypertensive regimens. Thus, ABPM is required to correctly diagnose hypertension / avoid unnecessary treatment, and should be systematically used in RTx patients (we suggest in the first year post-RTx 2 ABPM with 1 measurement / year thereafter).

REFERENCES

1. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 648-652.

2. Baumgart P, Walger P, Gemen S et al. Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 1991 ; 57 : 293-298.
3. Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JCL et al. Hypertension in kidney transplant recipients : effects on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 1989 ; 2 : 341.
4. Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1158-1164.
5. Covic A, Goldsmith DJA. Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology - focus on BP variability. *J Nephrol* 1999 ; 12 (4) : 220-229.
6. Goldsmith DJA, Covic A, Venning MC, Ackrill P. Ambulatory blood pressure monitoring in haemodialysis, CAPD and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 4 : 593-601.
7. Faria MD, Nunes JP, Ferraz JM et al. 24-hour blood pressure profile early after renal transplantation. *Rev Port Cardiol* 1995 ; 14 (3) : 227-231.
8. Farmer CKT, Goldsmith DJA, Cox J et al. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2301-2307.
9. Fernandez-Vega F, Tejada F, Baltar J, Laures A, Gomez E, Alvarez J. Ambulatory blood pressure after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 (suppl 1) : 110-113.
10. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU, Neumayer HH, Schmieder RE. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation* 1995 ; 59 (9) : 1270-1274.
11. Jacobi J, Rockstroh J, John S et al. Prospective analysis of the value of 24-hour ambulatory blood pressure on renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2000 ; 70 (5) : 819-827.
12. Kokado Y, Takahara S, Kameoka H, Okuyama A. Hypertension in renal transplant recipients and its effect on long-term renal allograft survival. *Transplant Proc* 1996 ; 28 : 1600-1605.
13. Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM, van der Sande FM, Leunissen KM, van Hooff JP. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 (6) : 1170-1176.
14. Koomans HA, Joles JA, Rabelink TJ. Tony Raine Memorial Lecture. Hypertension and the kidney : culprit and victim. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1961-1963.
15. Lingens N, Dobos E, Lemmer B, Scharer K. Nocturnal blood pressure elevation in transplanted pediatric patients. *Kidney Int* 1996 ; 49 (suppl 55) : S175-S176.
16. Lingens N, Dobos E, Witte K et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 (1) : 23-26.
17. Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AE. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993 ; 11 (4) : 439-442.
18. Mansoor GA, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring is a useful clinical tool in nephrology. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 591-605.
19. McGregor DO, Olsson C, Lynn KL. Autonomic dysfunction and ambulatory blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001 ; 71 (9) : 1277-1281.
20. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. For the Collaborative Transplant Study, Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 217-222.
21. Peixoto AJ, Gray TA, Crowley ST. Validation of the SPACELAB 90207 ambulatory blood pressure device for hemodialysis patients. *Blood Press Monit* 1999 ; 4 : 217-221.
22. Schindler R, Tanrivier Y, Frei U. Hypertension and allograft nephropathy – Cause, consequence or both ? . *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 8-10.
23. Staessen JA, O'Brien ET. Development of diagnostic thresholds for automated measurement of blood pressure in adults. *Blood Pressure Monit* 1999 ; 4 : 127-136.
24. van den Dorpel MA, van den Meiracker AH, Lameris TW et al. Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant recipients. *Hypertension* 1996 ; 28 : 304-307.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

ANALIZA UNOR ASPECTE CLINICE ALE VALVULOPATIILOR DEGENERATIVE ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, C. Rezuş, Paloma Manea, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Generală
Clinica a III-a Medicală Cardiologică „Ion Enescu"

ANALYSIS OF SOME CLINICAL ASPECTS OF THE DEGENERATIVE VALVULAR HEART DISEASES IN MEDICAL PRACTICE (Abstract): In a period of 5 years there were 18391 admissions ; out of them 1129 cases were diagnosed with valvular lesions : 223 (19,7%) were degenerative valvular heart disease, 608 (53,8%) had rheumatismal valvular lesions, 7 (0,6%) had congenital valvular lesions and 291 cases (25,7%) had valvular lesions of other etiologies. Out of the 223 cases with degenerative valvular lesions, 99 cases (44,4%) were men with an average age of 70,1 years old and 129 were women (55%) with an average age of 74,9 years old. The calcific aortic valve stenosis was encountered in 139 patients (62,3%), the aortic insufficiency was diagnosed in 19 patients (8,5%), the mitral insufficiency 49 patients (21,9%) and the mitral stenosis in 10 patients (4,4%) the other patients having either aortic or mitral valvular disease. The combination of an aortic stenosis with a mitral insufficiency was diagnosed in 46 cases (20,6%) from the 223. Only 14 patients were asymptomatic, most of them having heart failure (namely, 178 patients i.e. 78%) with or without angine pectoris or effort vertigo, or they had only effort angina, vertigo or effort sincope. Rhythm disorders happened in 59 patients (26,4%) while disorders in the transmission of the stimuli were diagnosed in 14 patients (5,2%). Two patients died due to cardiac causes. **Conclusion**: Rheumatismal valve disease are nearly 2,5 times more frequent than degenerative valve disease and they became a practical reality, which is claimed by its continuously increasing frequency, by a variety of lesional aspects and by implications on the heart , and by it, presence in an age group were arteriosclerosis cumulates its risk factors. **Key words**: DEGENERATIVE VALVULAR HEART DISEASE, PRACTICAL MEDICAL ANALYSIS

Valvulopatiile degenerative reprezintă în ţările avansate cea mai frecventă formă de afectare a structurilor valvulare cardiace, în timp ce leziunile valvulare reumatismale continuă să domine epidemiologic în ţările cu standard economic scăzut. În ultimele decenii, această formă de patologie valvulară a vârstelor avansate se impune tot mai mult atenţiei practicienilor şi cercetătorilor. Deşi prezintă similitudini cu procesul de ateroscleroză, există şi particularităţi care îndreptăţesc eforturile de înţelegere a condiţiilor de apariţie şi evoluţie a valvulopatiilor degenerative. Este cunoscut faptul că procesul degenerativ calcifiant afectează prioritar valvulele sigmoide aortice şi inelul mitral, creind aspecte hemodinamice complexe, dar în care se menţine dominantă stenoza aortică calcifiantă.

METODĂ

Studiul actual îşi propune analiza retrospectivă a cazurilor de valvulopatii întâlnite în practică în perioada anilor 1997-2001 şi particularităţile de exprimare clinică ale acestora.

REZULTATE

În perioada celor 5 ani analizaţi, la un număr total de 18391 internări pentru diverse tipuri de patologie, cu predominenţă cardiovasculară, au fost diagnosticate 1129 cazuri cu leziuni valvulare cardiace. Dintre aceste leziuni valvulare, 223 cazuri au fost considerate ca leziuni valvulare degenerative, ceea ce reprezintă 19,7% din totalul leziunilor valvulare şi 1,2% cazuri raportat la numărul de internări. Un număr de 608 pacienţi au fost diagnosticaţi cu leziuni valvulare reumatismale, reprezentând 53,8% din totalul leziunilor valvulare şi 3,3% din numărul total de internări. Leziunile valvulare congenitale certe au fost raportate la 7 cazuri, reprezentând 0,6% din leziunile valvulare şi un număr de 291 cazuri au fost diagnosticate cu leziuni valvulare prin alte mecanisme decât cele 3 mari categorii menţionate, reprezentând 25,7% din totalul valvulopatiilor. În ceea ce priveşte repartiţia pe sexe a leziunilor valvulare degenerative, s-a constatat prezenţa acestora la 124 femei, 55,6% din totalul de 223 cazuri şi la 99 bărbaţi, 44,4% cu un raport de 1,2 / 1 în favoarea manifestării la sexul feminin. Vârsta medie de exprimare a leziunilor valvulare degenerative a fost de 74,9 ani pentru femei şi de 70,1 ani pentru bărbaţi, cu semnalarea acestei patologii şi sub 50 ani şi peste 80 ani, pentru ambele sexe. Definirea caracterului degenerativ calcifiant al leziunilor valvulare, tipul acestora şi severitatea leziunilor s-au făcut prin explorare ecocardiografică, singura metodă curentă de lucru compatibilă cu afirmarea diagnosticului, chiar dacă acesta poate fi discutat într-un context anamnestic şi clinic sugestiv, analiză valabilă de altfel pentru toate valvulopatiile diagnosticate în perioada studiată. În urma analizei ecocardiografice s-a constatat că leziunile de stenoză aortică calcifiantă au fost prezente la 139 cazuri din cele 223 menţionate reprezentând 62,3%, insuficienţa aortică pură a fost prezentă la 19 cazuri, reprezentând 8,5%, calcificările inelului mitral, cu prindere sau nu a valvei mitrale, au fost semnalate la 59 cazuri, cu exprimare hemodinamică sub formă de insuficienţă mitrală la 49 cazuri, reprezentând 21,9% şi sub formă de stenoză mitrală la 10 cazuri reprezentând 4,4%. Un număr mic de cazuri au prezentat variante de exprimare a leziunii valvulare aortice sub formă mixtă de tip boală valvulară aortică, sau leziuni ale inelului şi valvei mitrale sub formă de boală mitrală. Asocierea leziunilor mixte ale valvelor aortice şi ale inelului mitral au realizat combinaţia hemodinamică de tip stenoză aortică şi insuficienţă mitrală întâlnită la 46 cazuri din cele 223 diagnosticate, reprezentând 20,6%, ceea ce subliniază posibilitatea existenţei leziunilor degenerative sub formă extensivă şi pune în discuţie analiza leziunii valvulare prioritare hemodinamice pentru luarea unei decizii optime terapeutice. Analiza clinică, electrocardiografică, radiologică sau prin metode suplimentare investigaţionale (teste de efort, scintigrafie miocardică) au arătat că din cei 223 pacienţi cu valvulopatii degenerative numai 14 pacienţi cu stenoză aortică de diferite grade erau asimptomatici, reprezentând 6,2% din total, restul de 209 pacienţi prezentând combinaţii de simptome şi modificări decelabile ale funcţiei cardiace. Astfel, 175 pacienţi reprezentând 78% prezentau semne de insuficienţă cardiacă cronică, din aceştia 109 pacienţi având insuficienţă ventriculară stângă cronică, clasele II-IV NYHA şi 66 pacienţi având insuficienţă cardiacă globală. Combinaţia de modificări tip insuficienţă cardiacă şi angină pectorală a fost semnalată. la 66 pacienţi, reprezentând 29,5% din 223 cazuri, vertijul la efort a fost prezent la 29 cazuri, reprezentând 13%, sincopa de efort a fost prezentă la 5 cazuri, reprezentând 2,2%, combinaţia de simptome angor şi vertij la efort a fost semnalată la 15 cazuri, reprezentând 6,7%, iar combinaţia insuficienţă cardiacă, angor şi vertij la efort a fost prezentă la 6 cazuri, reprezentând 2,6%. Din cei 223 pacienţi, 59 pacienţi reprezentând 26,4% prezentau fibrilaţie atrială, cu caracter permanent - 48 pacienţi şi cu caracter paroxistic - 11 pacienţi. Tulburările de conducere atrioventriculare au fost prezente sub forma blocului atrioventricular grad I la 8 pacienţi, reprezentând 3,5%, blocul atrioventricular gradul II la 3 pacienţi (1,3%) şi blocul atrioventricular grad III la 1 pacient (0,4%). În cursul internării decesul a survenit la doi pacienţi care aveau leziuni degenerative valvulare aortice asociate cu boală ischemică coronariană exprimată prin sechele de infarct miocardic. Un deces s-a produs ca urmare a instalării unui nou infarct miocardic şi un deces a survenit ca urmare a insuficienţei cardiace globale cronice severe. În ceea ce priveşte cuantificarea leziunilor de stenoză aortică calcifiantă, pe baza datelor ecocardiografice s-a constatat prezenţa stenozei severe la 15 pacienţi, reprezentând 6,7% din totalul de 223 valvulopatii degenerative şi stenoză aortică medie la 37 pacienţi (16,5%), restul fiind forme uşoare sau realizând combinaţii de leziuni cu hemodinamică complex afectată.

DISCUŢII

Analiza datelor acestui studiu retrospectiv a arătat că valvulopatiile degenerative devin o prezenţă remarcabilă statistic în practica medicală, dar ponderea majoră este încă a valvulopatiilor reumatismale, ceea ce în ţările cu standard economic crescut se întâlneşte în raport invers. De asemenea, şi în studiul actual se remarcă prezenţa unui număr considerabil statistic de valvulopatii de diverse alte cauze decât cele reumatismale degenerative şi congenitale, fapt remarcat în literatura de specialitate şi impunând o nouă clasificare etiologică a leziunilor valvulare (3,5). Vârsta medie de exprimare a leziunilor degenerative valvulare este mai mică la bărbaţi în raport cu femeile deşi la ambele sexe acest tip de patologie se întâlneşte în proporţie relativ egală, dar se remarcă o vârstă medie mult mai redusă în raport cu ţările vestice unde leziunile degenerative se exprimă cu maxim de frecvenţă la o vârstă medie de 80 ani, fără referiri de preferinţă asupra sexului (5). Leziunile degenerative valvulare aortice şi mitrale au realizat numeroase variante hemodinamice de leziuni, dar preponderenţa este a stenozelor aortice, fapt remarcat în literatură, deşi nu se fac referiri asupra proporţiei de leziuni valvulare şi combinaţii posibile. Deşi stenoza de aortă are cele mai importante consecinţe nefavorabile evolutive, ceea ce explică concentrarea eforturilor asupra acestei leziuni, analiza datelor arată că toate tipurile de leziuni degenerative au consecinţe evolutive, fapt susţinut obiectiv de procentul mare de insuficienţe cardiace prezent la aceşti pacienţi şi numărul mic de asimptomatici (descoperiţi cu leziuni valvulare cu ocazia internării pentru alte tipuri de patologie). Referindu-se numai la stenoza aortică Lund (2) remarcă numărul mare de pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasele III şi IV care ajung la corecţie chirurgicală valvulară, iar Michel (3) semnalează prognosticul rapid infaust al pacienţilor simptomatici, referindu-se tot la stenoza aortică, pe lângă riscul de moarte subită, care poate surveni oricând. Totuşi analiza cazurilor diagnosticate în cei 5 ani arată posibilitatea modificării simptomelor şi prognosticului în situaţia combinaţiilor de leziuni valvulare degenerative care pot acţiona parţial compensator. Se menţine însă strict necesară supravegherea continuă a pacienţilor datorită caracterului imprevizibil al evoluţiei leziunilor mai ales în stenoza aortică (1,3,4); dar şi pentru a se formula în timp optim indicaţia de corecţie chirurgicală a leziunilor valvulare (1,2,3,4).

CONCLUZII

Istoria naturală a leziunilor degenerative valvulare cardiace nu este bine cunoscută. Deşi au devenit prioritare în ţările vestice, în raport cu leziunile valvulare de alte etiologii, studiile sub toate aspectele sunt încă incomplete şi lasă loc cercetării. Deşi studiul efectuat are limitele unui studiu retrospectiv şi nu poate răspunde la multe întrebări, arată însă că valvulopatiile degenerative au devenit o prezenţă care impune o nouă ordine de analiză şi orientare terapeutică. Prezenţa acestor valvulopatii este cu atât mai importantă cu cât se exprimă cu maxim de frecvenţă la vârste la care se cumulează factorii de risc prin boală ischemică coronariană şi tare organice asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Hering D, Piper C, Horstkotte D. Clinical course of 100 consecutive asymptomatic patients with moderate or severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 492.
2. Lund O, Flo C, Jensen F et al. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 1977-1987.
3. Michel P. Du rétrécisement aortique orificiel. *Cardinale* 2000 ; 4 : 10-12.
4. Pellikka P, Nishimura R, Bailey K et al. Do asymptomatic patients with significant aortic stenosis have cardiac death ? . *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 492.
5. Rose A. Etiology of valvular heart disease. *Curr Op Cardiol* 1996 ; 11 : 98-113.

NOUTĂŢI

IMAGISTICA TRIDIMENSIONALĂ FAZICĂ DE IMPEDANŢĂ ELECTRICĂ A ACTIVITĂŢII CARDIACE

Reconstrucţia imagistică bazată pe măsurători de impedanţă electrică a fost efectuată cu ajutorul unui dispozitiv ACT 3, care foloseşte un număr de 32 de electrozi plasaţi toracic. Electrozii sunt utilizaţi simultan pentru injectarea de curent alternativ şi culegerea diferenţelor de impedanţă rezultate. A fost definit un algoritm de reconstrucţie adecvat unui cilindru tri-dimensional care prezintă electrozii dispuşi în două sau patru planuri, în condiţiile în care curentul electric circulă atât între aceste planuri, cât şi în fiecare plan individual. Autorii raportaseră anterior obţinerea unei bune rezoluţii verticale prin utilizarea unui strat suplimentar de electrozi. Scopul studiului prezent a fost demonstrarea faptului că informaţii utile pot fi obţinute prin examinarea diferenţelor cranio-caudale în imagistica tridimensională de impedanţă cardiacă. Modificările fazice înregistrate la nivelul cordului sunt semnificative în raport cu cele corespunzătoare de la nivelul structurilor pulmonare. Au fost utilizaţi electrozi cu dimensiuni de 7/3 cm, aplicaţi pe peretele toracic anterior pe patru planuri orizontale a câte 8 electrozi. Activitatea cardiacă a fost înregistrată de către toţi electrozii în perioadele de apnee. În sistolă a scăzut conductivitatea electrică la nivelul rândului inferior de electrozi, în timp ce la nivelul rândului superior a prezentat tendinţa de creştere. Rezultatele sunt concordante cu modificările de volum sanguin toracic la nivel cardiac şi pulmonar şi localizarea acestor organe. Articolul demonstrează utilitatea obţinerii şi redării în timp real a imaginilor tridimensionale de impedanţă cardiacă, interpretabile în concordanţă cu modificările fiziologice de volum sanguin la nivelul cordului şi plămânilor în timpul ciclului cardiac (Newell JC et al. Phasic three-dimensional impedance imaging of cardiac activity. *Physiol Meas* 2002 ; 23 (1) : 203-209).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

INTERACŢIUNI ALE ANGIOTENSINEI-(1-7) CU ANGIOTENSINA II LA NIVELUL VENEI PORTE IZOLATE DE ŞOBOLAN

Gh. Petrescu[1], B. Gurzu[1], Simona Mihaela Slătineanu[1], M. Costuleanu[2], Natalia Costuleanu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Fiziologie
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Fiziopatologie
3 Disciplina de Biochimie

INTERACTIONS BETWEEN ANGIOTENSIN-(1-7) AND ANGIOTENSIN II IN ISOLATED RAT PORTAL VEIN (Abstract): Our preliminary data show for the first time the interaction between angiotensin-(1-7) (Ang-(1-7)) and angiotensin II (Ang II, 10 nM) in isolated rat portal vein. Very low concentrations (10 nM) of Ang-(1-7) have marked functional antagonizing effects on Ang II-induced contractions. High concentrations of Ang-(1-7) (1-10 mM) do not affect the effects of Ang II. The effects of low concentration Ang-(1-7) might be associated to the interaction with Ang-(1-7) specific receptors and the own contractile effects (approximatively 28 %) at high concentrations might be assign to the interaction with angiotensin specific receptors AT_1. But, the lack of effects of Ang-(1-7) high concentrations on Ang II-induced contractions hardly might be associated to the interaction with AT_1 receptors. Although losartan was entirely blocking the Ang-(1-7) effects, there is in the literature a series of data showing that Ang-(1-7) specific receptors (or a subtype of Ang-(1-7) receptors) might be sensible (with possible high affinity) to losartan. Additional experiments are thus necessary to further clarify these interactions. **Key words**: ANGIOTENSIN-(1-7), ANGIOTENSIN II, PORTAL VEIN, RAT

Heptapeptidul angiotensină-(1-7) (Ang-(1-7)) este actualmente considerat unul dintre produşii finali activi ai sistemului renină-angiotensină. Ang-(1-7) se formează din angiotensină I (Ang I) şi angiotensină II (Ang II) sub acţiunea peptidazelor tisulare: endopeptidaza neutră (neprilizina), timet oligopeptidaza, prolil-carboxipeptidaza şi prolil-endopeptidaza (1). În plus, cel puţin în rinichi şi cord, Ang-(1-7) ar putea fi formată din Ang I sau Ang II pe o cale implicând o enzimă asemănătoare enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), ACE2 (2,3).

Ang-(1-7) asociază o parte din acţiunile Ang II dar, în acelaşi timp, antagonizează alte efecte ale compuşilor de origine, Ang I şi Ang II (4). Prima interacţiune a Ang-(1-7) cu Ang II a fost observată la nivelul aortei de iepure, analogul Ang-(1-7), Sar^1-Ang-(1-7), inhibând efectele contractile ale Ang II (5). Studii ulterioare au confirmat capacitatea Ang-(1-7) de a antagoniza efectele vasculare ale Ang II (6,7,8).

Din punct de vedere al rolului contrareglator al Ang-(1-7) faţă de sistemul renină-angiotensină la nivel vascular, acest peptid poate acţiona la diverse niveluri. Acţionând ca un inhibitor al ACE, Ang-(1-7) poate reduce formarea Ang II. În plus, Ang-(1-7) poate antagoniza efectele vasoconstrictoare ale Ang II ca un antagonist competitiv sau necompetitiv al receptorilor AT_1 sau printr-un mecanism de semnalizare încrucişată între receptorii AT_1 şi alte tipuri de receptori angiotensinici. Mai mult chiar, Ang-(1-7) poate contrabalansa efectele Ang II prin activitatea de potenţare a bradikininelor şi prin acţiunile mediate de kinină şi/sau receptori (9).

Scopul prezentelor cercetări a fost reprezentat de interacţiunea diverselor concentraţii de Ang-(1-7) cu Ang II la nivelul venei porte izolate de şobolan, precum şi efectele losartanului, antagonist al receptorilor AT_1, asupra acestei interacţiuni.

MATERIAL ŞI METODE

Pentru experimente s-au folosit şobolani adulţi masculi rasa Wistar, cântărind 150-200 g, crescuţi în condiţii obişnuite şi identice de laborator. Aceştia au fost decapitaţi şi exsanguinaţi. Vena portă (segmentul de dinainte de diviziunea în vena portă dreaptă şi stângă) a fost îndepărtată rapid şi tăiată în inele de aproximativ 2 mm lungime. Endoteliul a fost îndepărtat, iar inelele montate într-o baie de organ de 2 ml. Activitatea mecanică a fost înregistrată folosind un traductor de forţă izometrică, înregistratoare (tip Radelkis, Budapesta, sau Carl Zeiss) şi o placă de achiziţie de date National Instruments (PC-LPM-16), precum şi softul aferent (NiDaq). Baia de organ de 2 ml a conţinut soluţie Krebs-Henseleit (pH=7,4) cu următoarea compoziţie (în mM): NaCl, 118; KCl, 4,8; $CaCl_2$, 2,5; $MgSO_4$, 1,6; KH_2PO_4, 1,2; $NaHCO_3$, 25; glucoză, 5,5. Serul Krebs-Henseleit a fost menţinut la 37°C şi aerat continuu cu 95 % O_2 şi 5 % CO_2. Tensiunea iniţială a fost de 0,5 g, preparatul fiind lăsat să se echilibreze sub această tensiune 2 ore înainte de începerea experimentelor propriu-zise.

Toate experimentele au fost realizate pe inele capabile de reproducere a unor contracţii la K^+ 45 mM fără variaţii mai mari de 10 %, după stabilizare. Astfel, după contracţia stabilă indusă de K^+ 45 mM, au fost administrate diverse concentraţii de Ang-(1-7) (10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M şi 10^{-5} M în baie), timp de 15 minute, înainte de administrarea Ang II, 10 nM. Într-o altă serie de experimente, losartanul, 10^{-6} M în baie (15 minute), a fost administrat atât în pre-tratamentul Ang II, Ang-(1-7) cât şi în pre-tratamentul ambelor peptide.

Rezultatele obţinute au fost exprimate procentual (n=5, medie ± D.S.) faţă de contracţia de control indusă de K^+ 45 mM (considerată a fi 100 %)/mg ţesut. Semnificaţia statistică a rezultatelor a fost evidenţiată utilizând testul de varianţă ANOVA şi testul t-Student (valoarea $p<0,05$ a fost considerată întotdeauna semnificativă statistic).

REZULTATE

Nu s-au observat fluctuaţii ale tensiunii bazale pentru preparatele fără endoteliu.

Administrarea Ang II, 10^{-8} M, a indus o contracţie a venei porte izolate de şobolan de 104,8 ± 6,71 % faţă de contracţia martor, stabilă, indusă de K^+ 45 mM (n=5, $p<0,05$). Pe de altă parte, administrarea Ang-(1-7) în concentraţii variind între 10^{-9} M şi 10^{-5} M a indus efecte dependente de doză: de la 0 (fără efect, 10^{-9} M) la maximum 28 % (valoare medie, 10^{-5} M) atât din contracţia martor, stabilă, indusă de K^+ 45 mM cât şi din contracţia indusă de 10 nM Ang II (fig. 1). Astfel, după cum se poate observa, efectele contractile induse de Ang-(1-7) la nivelul venei porte izolate de şobolan sunt destul de reduse, chiar la doze foarte mari (micromolare).

Administrarea Ang-(1-7) în pre-tratament a avut efecte variabile, dependente de doză, asupra contracţiilor induse de Ang II (fig. 2). Astfel, 10^{-5} M Ang-(1-7) nu a avut nici un efect semnificativ, dar 10^{-6} M şi 10^{-7} M au redus în medie cu 13 şi, respectiv, 25 % contracţia indusă de Ang II. De remarcat

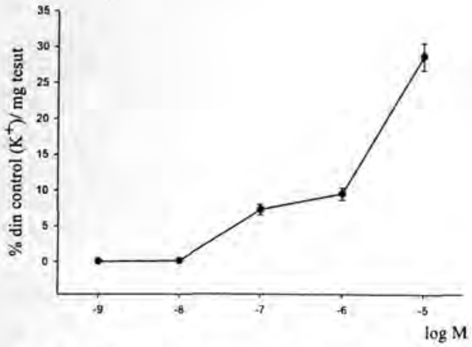


Fig. 1. Efectele contractile ale Ang-(1-7) la nivelul venei porte izolate de şobolan

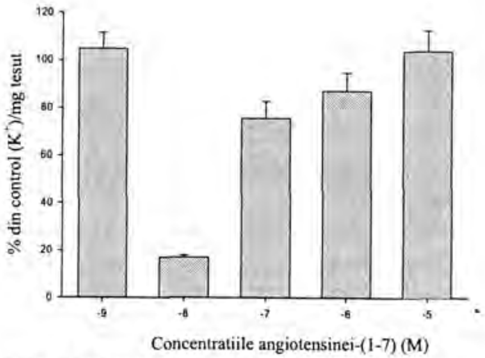


Fig.2. Efectele Ang-(1-7), administrată în pre-tratament (15 minute), asupra efectelor contractile ale Ang II (10 nM) la nivelul venei porte izolate de şobolan

este faptul că 10^{-8} M Ang-(1-7) a avut un puternic efect reductor (83 % în medie) asupra contracţiei induse de Ang II.

Administrarea ca prim tratament a losartanului 10^{-6} M a avut efecte inhibitorii complete asupra contracţiilor induse de Ang II, Ang-(1-7) şi Ang-(1-7) urmată de Ang II.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

În diverse modele animale, Ang-(1-7) induce sau amplifică vasodilataţia şi inhibă vasoconstricţia indusă de Ang II. După cum se poate observa din datele obţinute de noi, Ang-(1-7), la concentraţii fiziologice (nanomolare), induce un efect contractil extrem de slab, aproape inexistent, la nivelul venei porte izolate de şobolan. În doze farmacologice însă (micromolare), are un efect contractil care reprezintă aproximativ 1/4 din efectul fiziologic al Ang II.

Administrarea Ang-(1-7) în pre-tratament a avut efecte variabile, dependente de doză, asupra contracţiilor induse de Ang II. Astfel, 10^{-5} M Ang-(1-7) nu a avut nici un efect semnificativ, dar 10^{-6} M şi 10^{-7} M au redus cu intensitate medie contracţia indusă de Ang II. De remarcat este faptul că 10^{-8} M Ang-(1-7) a avut un puternic efect reductor asupra contracţiei induse de Ang II. După cum bine se ştie, Ang-(1-7) joacă roluri diferite, şi adesea opuse, Ang II în reglarea vasculară. Aceste efecte opuse ale Ang II şi Ang-(1-7) apar la concentraţii similare ale celor două peptide. Astfel, efecte vasodilatatorii şi antiproliferative ale Ang-(1-7) sunt observate la concentraţii subfarmacologice (nanomolare) ale heptapeptidului. Pe de altă parte însă, efecte variate ale Ang-(1-7) au fost observate la doze farmacologice ale heptapeptidului.

Datele noastre sugerează că efectele Ang-(1-7) ar putea fi mediate de mai multe tipuri sau subtipuri de receptori angiotensinici. La concentraţii mici (nanomolare) efectele Ang-(1-7) ar putea fi mediate de interacţiunea cu receptorii specifici pentru Ang-(1-7), deşi prezenţa acestora la nivelul venei porte de şobolan nu a fost evidenţiată. Astfel s-ar explica efectele de antagonizare funcţională a contracţiilor Ang II (ambele administrate în concentraţii fiziologice). Chiar dacă se consideră că multe dintre efectele Ang-(1-7) sunt mediate de un receptor specific pentru Ang-(1-7), o serie de acţiuni ale Ang-(1-7) pot fi blocate de doze relativ mici de losartan, un ligand al receptorilor AT_1. Acest fapt pare a fi adevărat şi în cazul experimentelor noastre, losartanul blocând toate efectele peptidelor angiotensinice testate. Recent s-a emis ipoteza că receptorul pentru Ang-(1-7) (sau un subtip de receptor pentru Ang-(1-7)) din rinichi şi, posibil, din cord să fie sensibil (chiar cu mare afinitate) la losartan (9). Acest fapt ar putea fi întărit de afinitatea extrem de redusă a Ang-(1-7) pentru receptorii AT_1 (de cel puţin 150 ori mai mică decât a Ang II) şi chiar şi mai mică pentru receptorii AT_2 (de aproximativ 1000 ori mai mică decât a Ang II). În plus, receptorul pentru Ang-(1-7) s-ar putea să fie sensibil şi la antagonistul specific pentru AT_2, PD123319.

La concentraţii mari (micromolare) efectele Ang-(1-7), în experimentele noastre, ar putea fi mediate de interacţiunea cu receptorii angiotensinici AT_1. Din punct de vedere al rolului contrareglator al Ang-(1-7) faţă de sistemul renină-angiotensină la nivel vascular, acest peptid poate acţiona la diverse niveluri. Acţionând ca un inhibitor al ACE, Ang-(1-7) poate reduce formarea Ang II. În plus, Ang-(1-7) poate antagoniza efectele vasoconstrictoare ale Ang II ca un antagonist competitiv sau necompetitiv al receptorilor AT_1 sau printr-un mecanism de semnalizare încrucişată între receptorii AT_1 şi alte tipuri de receptori angiotensinici. Mai mult chiar, Ang-(1-7) poate contrabalansa efectele Ang II prin activitatea de potenţare a bradikininelor şi prin acţiunile mediate de kinină şi/sau receptori (1). Cele mai multe date converg către o interacţiune directă a Ang-(1-7) cu receptorii AT_1 pentru realizarea efectelor antagoniste (6,8). Într-adevăr, la concentraţii mari, Ang-(1-7) poate produce efecte asemănătoare Ang II (10,11). Aceste efecte ar putea fi explicate prin legarea cu afinitate joasă a Ang-(1-7) de receptorii AT_1. Nu este încă clar dacă aceste efecte sunt exclusiv dependente de interacţiunea cu receptorii AT_1 sau implică şi efectele Ang-(1-7) asupra endoteliului. Pe de altă parte, Ang-(1-7), prin legarea de receptorii săi specifici şi/sau de receptorii AT_1, poate interfera cu influxul Ca^{2+} în celulele musculare netede, aşa cum s-a propus recent pentru celulele mesangiale (12).

La şobolani anesteziaţi, Ang-(1-7), injectată în doze mari, a indus o creştere tranzitorie a presiunii arteriale, ce a precedat un răspuns depresor prelungit. Componenta presoare, nu şi cea depresoare, a acestui răspuns a fost blocată de losartan, antagonist al receptorului angiotensinic AT_1, sugerând că dozele mari de Ang-(1-7) ar stimula receptorii AT_1, cu creşterea consecutivă a presiunii arteriale (13). Aceste date par a intra în conflict cu efectele antagoniste ale Ang-(1-7) la nivelul receptorului AT_1 în concentraţii micromolare la nivelul aortei de iepure şi la nivelul arterelor mamare interne umane (6,7). Este cunoscut faptul că, la concentraţii micromolare, Ang-(1-7) intră în competiţie cu Ang II pentru legarea de receptorul AT_1.

Pre-tratamentul celulelor musculare netede vasculare de şobolan în cultură cu Ang-(1-7), urmat de tratamentul cu glicină acidă pentru îndepărtarea peptidului legat de suprafaţa celulară, a redus legarea Ang II de receptorul AT_1 (14). Reducerea legării Ang II sub acţiunea Ang-(1-7) a fost rezultatul scăderii numărului de receptori AT_1 disponibili pentru legare, fără alterarea semnificativă a afinităţii receptorilor (fenomenul de "downregulation"). Aceste efecte ale Ang-(1-7) au fost blocate de pre-tratamentul cu antagonistul receptorului AT_1, L-158,809. Astfel, concentraţiile micromolare ale Ang-(1-7) prezintă un efect direct asupra receptorilor AT_1, reducând numărul acestora şi deci disponibilitatea de legare ulterioară pentru Ang II. Receptorii AT_1 de la nivelul celulelor musculare netede vasculare sunt rapid internalizaţi după stimularea cu Ang II, fenomen acompaniat de reducerea consecutivă a răspunsurilor. Astfel, se sugerează că Ang-(1-7), la concentraţii micromolare, după legarea de receptorii AT_1, ar induce internalizarea acestora fără activarea răspunsurilor celulare consecutive. De altfel, s-a descris o disjuncţie clară între internalizarea receptorilor AT_1 şi semnalizarea intracelulară, aceste fenomene fiind independente. O concluzie clară ar fi aceea că, la concentraţii mari, Ang-(1-7) induce internalizarea receptorilor AT_1 prin proprietăţi de agonist slab, evidente şi la nivelul microcirculaţiei renale (15).

În plus faţă de o interacţiune directă sau indirectă cu receptorii AT_1 şi, posibil, AT_2, Ang-(1-7) pare a fi capabilă să influnţeze sinteza de receptori pentru Ang II la nivelul ARNm (16). Astfel de efecte ale Ang-(1-7) par a fi specifice numai anumitor suşe de celule musculare netede vasculare în cultură (17).

Chiar dacă Ang-(1-7) a fost descrisă ca un peptid capabil să elibereze prostaglandine (18) şi monoxid de azot (NO, 19), aceste mecanisme nu par a avea prea mare importanţă în atenuarea efectelor Ang II (6,7,8). Dovada pare să o reprezinte lipsa de efect a Ang-(1-7) asupra vasoconstricţiei induse *in vitro* de substanţele a-adrenergice sau la nivelul musculaturii vasculare a antebraţului uman (6,8). Eliberările de NO şi/sau prostaglandine par a induce efecte nespecifice de reducere a vasoconstricţiei.

Totuşi, nivelurile endogene circulatorii şi tisulare ale Ang-(1-7) sunt de ordinul picomolilor (20,21). Chiar dacă tratamentul cu inhibitorii ACE cresc nivelurile Ang-(1-7) circulante de 9 până la 25 ori, nu există nici o dovadă a creşterii nivelurilor endogene ale Ang-(1-7) în domeniul micromolar. Deoarece Ang-(1-7) reduce legarea Ang II şi activarea receptorilor ("downregulation") numai la concentraţii micromolare, efectele vasodilatatoare şi antiproliferative ce apar la concentraţii nanomolare ale heptapeptidului nu pot fi explicate prin efectele antagoniste ale Ang-(1-7) la nivelul receptorilor AT_1.

CONCLUZII

Datele noastre preliminare descriu pentru prima dată interacţiunea dintre Ang-(1-7) şi Ang II (10 nM) la nivelul venei porte izolate de şobolan.

La concentraţii foarte mici (10 nM), Ang-(1-7) are efecte marcate de antagonizare funcţională a contracţiilor induse de Ang II.

La concentraţii mari (1-10 mM), Ang-(1-7) nu are nici un efect asupra contracţiilor induse de Ang II.

Acţiunile Ang-(1-7) la concentraţii mici s-ar putea datora interacţiunii cu receptorii specifici pentru Ang-(1-7), iar efectele contractile proprii (aproximativ 28 %) la concentraţii mari ar putea fi asociate interacţiunii cu receptorii specifici angiotensinici AT_1. Totuşi, lipsa de efect a Ang-(1-7), la concentraţii mari, asupra contracţiilor induse de Ang II poate fi cu greu asociată interacţiunii cu receptorii AT_1. Deşi losartanul blochează integral efectele Ang-(1-7), există în literatură o serie de date care arată că receptorul pentru Ang-(1-7) (sau un subtip de receptor pentru Ang-(1-7)) ar putea să fie sensibil (chiar cu mare afinitate) la losartan.

MULŢUMIRI

Aceste studii au fost realizate cu fonduri provenite parţial din contractele de cercetare încheiate cu Ministerul Educaţiei şi Cercetării (granturile nr. 787/2001 şi 233/2002).

BIBLIOGRAFIE

1. Santos RAS, Passaglio KT, Pesquero JB, Bader M, Silva ACS. Interactions between angiotensin-(1-7), kinins, and angiotensin II in kidney and blood vessels. *Hypertension* 2001 ; 38 : 660-664.
2. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin-(1-9). *Circ Res* 2000 ; 87 : e1-e9.

3. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homologue of angiotensin-converting enzyme : cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 33238-33243.
4. Hallberg M, Nyberg F. Neuropeptide conversion to bioactive fragments-an important pathway in neuromodulation. *Curr Protein Pept Sci* 2003 ; 4 : 31-44.
5. Bovy PR, Trapani AJ, McMahon EG, Palomo M. A carboxy-terminus truncated analogue of angiotensin II (Sar^1) angiotensin II-(1-7)-amide, provides an entry to a new class of angiotensin II antagonists. *J Med Chem* 1989 ; 32 : 520-522.
6. Mahon JM, Carr RD, Nicol AK, Henderson IW. Angiotensin-(1-7) is an antagonist at the type 1 angiotensin II receptor. *J Hypertension* 1994 ; 12 : 1377-1381.
7. Roks AJ, Van-Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, deZeeuw D, van-Gilst WH. Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 1999 ; 34 : 296-301.
8. Ueda S, Masumori-Maemoto S, Ashino K, Nagahara T, Gotoh E, Umemura S, Ishii M. Angiotensin-(1-7) attenuates vasoconstriction evoked by angiotensin II but not by noradrenaline in man. *Hypertension* 2000 ; 35 : 998-1001.
9. Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7) : an update. *Regul Pept* 2000 ; 91 : 45-62.
10. Abbas A, Gorelik G, Carbini LA, Scicli AG. Angiotensin-(1-7) induces bradykinin-mediated hypotensive responses in anesthetized rats. *Hypertension* 1997 ; 30 : 217-221.
11. Benter IF, Ferrario CM, Morris M, Diz DI. Antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : H313-H319.
12. Chansel D, Vandermeerch S, Andrzej O, Curat C, Ardaillou R. Effects of angiotensin IV and angiotensin-(1-7) on basal angiotensin II-stimulated cytosolic Ca^{2+} in mesangial cells. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 414 : 165-175.
13. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Peptides* 1993 ; 14 : 679-684.
14. Clark MA, Diz DI, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) downregulates the angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2001 ; 37 : 1141-1146.
15. Van Rodijnen WF, Van Lambalgen TA, Van Wijhe MH, Tangelder G-J, Ter Wee PM. Renal microvascular actions of angiotensin II fragments. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002 ; 283 : F86-F92.
16. Moritz KM, Campbell DJ, Wintour EM. Angiotensin-(1-7) in the ovine fetus. *Am J Physiol* 2001 ; 280 : R404-R409.
17. Neves LAA, Santos RAS, Khosla MC, Milsted A. Angiotensin-(1-7) regulates the levels of angiotensin II receptor subtype AT1mRNA differentially in a strain-specific fashion. *Regul Pept* 2000 ; 95 : 99-107.
18. Trachte GJ, Meixner K, Ferrario CM, Khosla MC. Prostaglandin production in response to angiotensin-(1-7) in rabbit isolated vas deferent. *Prostaglandin* 1990 ; 39 : 385-389.
19. Heitsch H, Brovkovych S, Malinski T, Wiener G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension* 2001 ; 37 : 72-76.
20. Kohara K, Brosnihan KB, Chappell MC, Khosla MC, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7) : a member of circulating angiotensin peptides. *Hypertension* 1991 ; 17 : 131-138.
21. Senanayake PD, Moriguchi A, Kumagai H, Ganten D, Ferrario CM, Brosnihan KB. Increased expression of angiotensin peptides in the brain of transgenic hypertensive rats. *Peptides* 1994 ; 15 : 919-926.

EFECTELE ANTRENAMENTULUI FIZIC LA HIPERTENSIVII CU TULBURĂRI DE GLICOREGLARE

Silvia Chiriac[1], Corina Dima Cozma[2], Oltiţa Jerca[1], G.I. Pandele[2]
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
1 Clinica a VI-a Medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a VI-a Medicală

THE EFFECTS OF THE PHYSICAL TRAINING ON THE HYPERTENSIVE PATIENTS WITH GLYCOREGULATION DISORDER (Abstract): The purpose of our clinical study was the evaluation of moderate physical training on hypertensive patients with the impaired glycoregulation, for a determinate period of time. **Methods**. The study included 80 patients with moderate hypertension, divided in two groups: group B formed of 40 patients that followed an associated treatment (physical exercises 3-5 times/week, 45-60 min. for one training and anthypertensive drug therapy) and group C formed of 40 patients that followed only drug therapy for controlling blood pressure. The glycoregulation disorder was appreciated by determining a jeun glycemia to all the patients, the oral glucose tolerance test at the patients who were until 60 years old and for which there wasn't any evidence of glucose intolerance a jeun. The uniform pattern of OGTT values was considered due to insulin resistance and hyperinsulinism. We obtained the values of cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL-C and atherogenesis index. **Results**. The patients with impaired glycoregulation had significant increased values of cholesterol (p=0.03) and triglycerides (p<0.001), decreased HDL-C (p=0.004), compared to the patients without glycoregulation disorder. LDL-C didn't vary significantly (p=0.2). The patients with impaired glycoregulation had the value of ventricular mass 254.46±38g, compared to 239.52±41g for the patients without glycoregulation disorder. In group B, we found 14 patients with impaired glycoregulation (35%) and 11 patients in group C (27.5%) with the same metabolic disorder. After 6 month, only 9 patients with glycoregulation disorder (22.5) were left in group B and also 10 patients (25%) with the same disorder in group C. **Conclusion**: moderate physical exercise associated with antihypertensive therapy induced, besides the decrease of blood pressure values, a good control of lipids and glucose markers of metabolism. **Key words**: PHYSICAL TRAINING, HYPERTENSION, GLYCOREGULATION DISORDER

Aproximativ jumătate din pacienţii hipertensivi sunt obezi, insulinorezistenţi şi hiperinsulinemici (1,2,3). Obezitatea abdominală este un predictor independent al riscului de diabet zaharat şi hipertensiune arterială. Sindromul de insulinorezistenţă trebuie suspectat la pacienţii cu antecedente familiale de DZ, cu diabet gestaţional, ovar polichistic sau cu modificări ale metabolismului glucidic (intoleranţă la glucoză a jeun, scăderea toleranţei la glucoză sau curba plată la testul de hiperglicemie provocată), mai ales dacă asociază obezitatea, în special de tip abdominal. Tratamentul profilactic implică schimbarea stilului de viaţă: scăderea greutăţii, acumularea a 30 minute de exerciţii fizice de intensitate moderată în cât mai multe zile ale săptămânii, creşterea consumului de fibre alimentare (4,5).

Studiul prezent a avut ca scop aprecierea efectului antrenamentului fizic de intensitate moderată, pe termen mediu şi lung, la pacienţii hipertensivi cu perturbarea metabolismului glucidic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Deoarece diagnosticul biochimic al sindromului de insulinorezistenţă se realizează cu dificultate (testul "clampului hiperinsulinemic euglicemic") am pornit de la faptul că şi datele clinice ne pot orienta în diagnostic.

Au fost luaţi în studiu 80 de pacienţi cu HTA moderată împărţiţi în două grupe: grupul B format din 40 de pacienţi care au urmat tratament mixt (exerciţii fizice şi tratament antihipertensiv farmacologic) şi grupul C, format din 40 de pacienţi, care au urmat numai tratament medicamentos antihipertensiv. Tratamentul farmacologic s-a administrat în schemă fixă la ambele grupe, până la atingerea valorilor ţintă (TA - 165/95mmHg), administrându-se în doze crescătoare Enalapril 10-20mg/zi asociat eventual cu Verapamil 120-240 mg/zi. Elementele clinice după care m-am orientat în diagnosticul sindromului metabolic au fost: obezitatea abdominală (IAF >0,95 la bărbaţi; >0,85 la femei), trigliceride - 150mg%, HDL-C la bărbaţi < 40mg % şi la femei <50mg %, TA >130/85 mmHg, glucoza a jeun > 110mg %, scăderea toleranţei la glucoză (glicemia între 140-199 mg % la 2h după administrarea orală a 75g glucoză) sau curbă plată (hiperinsulinism). Aprecierea supraponderii corporale s-a realizat pe baza valorii indicelui de masă corporală, prin măsurarea greutăţii şi înălţimii (IMC $=G/T^2 > 25kg/m^2$) iar a fenotipului android prin raportul dintre diametrul abdominal şi fesier (IAF). Au fost efectuate dozările biochimice ale colesterolului, trigliceridelor, HDL -C, a fost calculat LDL -C (LDL-C =C-HDL-TG/5) şi indicele de aterogenitate (IA =C/HDL). Tulburările de glicoreglare au fost apreciate prin determinarea glicemiei a jeun la toţi pacienţii, efectuarea testului de toleranţă la glucoză (TTGO) la pacienţii sub 60 de ani şi la care nu s-a evidenţiat intoleranţă la glucoză a jeun (glicemia a jeun = 111-125 mg%). Curba plată la TTGO a fost considerată expresia insulinorezistenţei şi a hiperinsulinismului.

REZULTATE

Au fost depistaţi cu tulburări de glicoreglare (TGR) 25p (31%). Prevalenţa factorilor de risc a fost crescută la persoanele depistate cu TGR (insulinorezistenţă, hiperinsulinism). Procentul fumătorilor a fost de 57,5% la pacienţii cu TGR şi de 42,5 % la cei fără TGR. Stresul a fost declarat de 33 p cu TGR (63,5%) şi de 46p (58,9%) la cei fără TGR. Sedentarismul a fost în procent de 63,5% la hipertensivii cu TGR comparativ cu 29,5% la cei fără TGR. Consumul de alcool a fost întâlnit la 36,2% la hipertensivii cu TGR comparativ cu 25,6% la cei fără TGB. Fenotipul android a predominat la hipertensivii cu TGR (72% comparativ cu 37,5 %).

Pacienţii cu TGR au avut colesterolul (p=0,03) şi trigliceridele semnificativ crescute (p<0,001), HDL-C semnificativ scăzut (p=0,004), comparativ cu hipertensivii la care nu s-au evidenţiat TGR. LDL-C nu a variat semnificativ (p=0,2) (tab. I).

La nivel carotidian, grosimea pereţilor a fost semnificativ mai mare la pacienţii care au avut TGR comparativ cu cei fără TGR (0,97±0,16mm vs. 0,90±0,14mm, p=0,007).

HVS a fost evidenţiată la 80% din pacienţii cu TGR, comparativ cu 70,1% la cei fără TGR. Pacienţii cu TGR au avut masa VS de 254,46±38g, comparativ cu 239,52 ±41g (p=0,05) la pacienţii fără TGR.

Iniţial au fost depistaţi la grupul B, 14

TABELUL I

Profilul lipidic al pacienţilor hipertensivi depistaţi cu TGR

Parametru	TGR		P
	Da (25p)	**Nu (55p)**	
Colesterol(mg%)	211,3±27	200,8±29	0,03
LDL-C(mg%)	132±29	126±30	0,2
TG (mg%)	172±41	133±27	<0,001
HDL-C (mg%)	42,7±7,9	47, 8±8,8	0,004
IA (Col/HDL)	5,12±1,17	4,37±1,18	0,001

P semnificativ statistic <0,05

TABELUL II

Evoluţia parametrilor clinici, biochimici şi paraclinici la hipertensivii grupelor B şi C cu TGR

Parametru	**Grup B(14p)**	**Grup C(11p)**	P	**Grup B (9p)**	**Grup C (10p)**	P
IMC(G/T^2)	32±4,3	31,5±3,6	0,50	26,96±3,7	31,70±1,9	**0,05**
IAF	0,96±0,15	1,04±0,08	0,13	0,84±0,02	1,02±0,07	**0,01**
TAS(mmHg)	172,5±5,2	172±6	0,9	147±7,6	151±10,5	**0,02**
TAD (mmHg)	100,7±5,6	103,3±10,3	0,37	86,6±3,9	94±6,5	0,07
FC (băt/min)	81±10,68	73,88±10	0,06	82±6	74±9,8	0,13
FB (g‰)	2,67±0,52	2,87±0,53	0,40	2,1±0,2	3,2±0,3	**0,01**
TG (mg%)	169±37	190±29	0,13	150±22	179±16,9	0,2
Col. (mg%)	208±25	202±22	0,46	211±16	201±17	0,13
HDL (mg%)	45±7,7	42±6,5	0,08	45,66±5	36,42±3,9	**0,02**
LDL (mg%)	130±30	124±26	0,65	129±18	143±21	0,3
IA (col/HDL)	4,8±1,14	5,17±0,97	0,34	4,8±0,9	5,5±0,7	0,3
Masa VS(g)	271±39	263±37	0,57	261±26	282±33	0,43
Index masa VS	141±11,4	143±21	0,92	131±16	139±18	0,6

pacienţi cu TGR (35%) şi 11 pacienţi la grupul C (27,5%). După 6 luni de tratament, la grupul B au rămas 9 pacienţi cu TGR (22,5%) şi 10 pacienţi (25%) la grupul C.

Nu au fost variaţii semnificative ale parametrilor investigaţi la cele două grupuri înaintea tratamentului. După 6 luni, se remarcă o ameliorare a parametrilor clinici, umorali-biochimici şi paraclinici la pacienţii care au urmat antrenament fizic şi tratament medicamentos antihipertensiv comparativ cu cei care au urmat numai tratament medicamentos (tab. II).

DISCUŢII

Incidenţa diabetului zaharat este în continuă creştere în ţările dezvoltate (în prezent în SUA sunt16 milioane diabetici). Se estimează că până în 2010 acest număr va creşte la 221 de milioane de persoane. Creşterea numărului de pacienţi diabetici poate fi însoţită de o creştere paralelă a complicaţiilor ischemice (6,7).

Principalii factori de risc ai DZ tip 2 sunt: vârsta, obezitatea, antecedentele familiale şi sedentarismul. Dintre aceştia, obezitatea şi sedentarismul reprezintă factorii de risc modificabili, dieta şi exerciţiul fizic oferind şansa ca apariţia bolii să fie preîntâmpinată chiar şi la categoriile de pacienţi cu risc înalt pentru apariţia bolii. Inactivitatea fizică a fost recunoscută ca

factor de risc major pentru DZ tip 2, iar creşterea activităţii fizice s-a dovedit eficientă în ameliorarea sensibilităţii la insulină şi a controlului glicemic atât la indivizii nondiabetici, cât şi la cei cu scăderea toleranţei la glucoză sau cu DZ tip 2 (4,8,9).

În studiul prezent, exerciţiile fizice au avut efect favorabil, determinând la grupul B, după 6 luni, o reducere a numărului de pacienţi cu TGR de la 35% la 22,5 %, comparativ cu grupul C la care numărul de pacienţi cu TGR a rămas aproape neschimbat variind de la 27,5% la 25%. Chiar şi această ameliorare redusă procentual a TGR ar putea fi explicată prin acţiunea IECA al căror rol în corecţia tulburărilor de glicoreglare a fost demonstrat recent în studiile CAPPP, HOPE şi LIFE (10).

Am constatat o creştere a prevalenţei determinanţilor riscului pentru hipertensiune la persoanele depistate cu TGR comparativ cu cele fără această modificare. Profilul dislipidemic cel mai frecvent asociat obezităţii de tip abdominal, include creşterea TG, a apolipoproteinei B, a particulelor mici şi dense de LDL, scăderea HDL colesterolului. S-a demonstrat că toate aceste perturbări ale metabolismului lipidic pot fi corectate prin efectuarea zilnică a exerciţiilor fizice (8,11).

Pacienţii cu TGR au avut valori ale IMC şi IAF semnificativ crescute faţă de cei cu toleranţă normală la glucoză. Dislipidemia a fost exprimată prin valori semnificativ crescute ale colesterolului şi TG şi prin valori semnificativ scăzute ale HDL-C (tab. I). Evoluţia acestor parametri ai metabolismului lipidic după antrenament fizic a fost favorabilă dar numai HDL-C a crescut semnificativ la grupul B comparativ cu grupul C. În schimb, s-a obţinut o scădere semnificativă a IMC şi IAF la pacienţii cu TGR care au efectuat exerciţii fizice comparativ cu cei care au rămas sedentari. Într-un studiu randomizat, pacienţii cu diabet zaharat tip 2, care au efectuat antrenament fizic de 3 ori/săptămână, timp de 2 luni, au avut o creştere a capacităţii de efort cu 41% şi a sensibilităţii la insulină cu 46%.Deşi nu au fost modificări semnificative ale greutăţii, antrenamentul fizic a determinat reducerea cu 48% a grăsimii viscerale abdominale şi cu 18% a ţesutului adipos subcutanat abdominal, ceea ce ar putea constitui o explicaţie a ameliorării sensibilităţii la insulină (12).

Rezultatul cercetărilor biomedicale din ultimii ani s-a concretizat în cartografierea şi identificarea genelor care predispun indivizii la boli cum ar fi diabetul zaharat şi hipertensiunea arterială. Cu siguranţă, terapia genetică este cea mai promiţătoare pentru viitor. Până când această terapie va putea fi aplicată la scară largă şi chiar şi după aceea, pacienţii cu aceste boli sau predispoziţie pentru aceste boli, pot beneficia de avantajele pe care le conferă efortul fizic izotonic, atât de ieftin şi de accesibil (49).

CONCLUZII

Identificarea pacienţilor cu insulinorezistenţă pe baza datelor clinice, trebuie să constituie un obiectiv major al clinicienilor. Insulinorezistenţa şi alterarea secreţiei de insulină coexistă încă din perioada preclinică a diabetului zaharat, apărând şi la subiecţii care prezintă predispoziţie pentru boală dar care au încă toleranţă normală la glucoză.

Prevalenţa factorilor de risc cardiovasculari a fost mai crescută la pacienţii hipertensivi depistaţi cu tulburări de glicoreglare comparativ cu cei fără această modificare.

Efortul fizic susţinut (de 3-5 ori/ săptămână,6 luni), de intensitate moderată, alături de tratamentul farmacologic antihipertensiv, a indus pe lângă scăderea tensiunii arteriale şi ameliorarea parametrilor de metabolism lipidic şi glucidic la pacienţii depistaţi cu TGR comparativ cu cei care au urmat numai tratament medicamentos. În plus, pacienţii hipertensivi cu TGR care au efectuat exerciţii fizice, au avut o reducere semnificativă a obezităţii, mai ales a obezităţii abdominale.

BIBLIOGRAFIE

1. Ferri C, Bellini C, Desideri G et al. Relationship between insulin resistance and nonmodulating hypertension: link-age of metabolic abnormalities and cardiovascular risk. *Diabetes* 1999; 48: 1623-1630.
2. Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 331-361.
3. Stewart K. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension. Plausible mechanism for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002; 288: 1622-1631.
4. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
5. Rao G. Insulin resistance syndrome. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1159-1162.
6. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14: S7-S85.
7. Azoicăi D, Ivan A., Stoica O et al. Observaţii clinico-epidemiologice privind relaţia dintre determinanţii riscului cardiovascular - comportament, constituţie, metabolism - şi hipertensiunea arterială esenţială. *Rev Rom Cardiol* 1996; 6: 32-34.
8. Despres JP. Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome. *Exerc Sport Sci Rev* 1997; 25: 271-300.
9. Pratley RE, Hagberg JM, Dengel DR et al. Aerobic exercise training-induced reductions in abdominal fat and glucose - stimulated insulin responses in middle- aged and older man. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1055-1061.
10. Hansson L. The Captopril Prevention project (CAPPP): description and status. *Am J Hypertens* 1994; 7 (suppl): 82S-83S.
11. Couillard C, Despres JP, Lamarche B et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of tryglicerides. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biol* 2001; 21: 1266 (abs).
12. Ross R, Dagnone D, Jones PJ et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men; a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 92-103.

NOUTĂŢI

ENALAPRIL ŞI INCIDENŢA DIABETULUI LA PACIENŢI TRATAŢI PENTRU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ

Diabetul zaharat este un predictor de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Efectul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în prevenţia diabetului, la pacienţi cu disfuncţie ventriculară stângă, era necunoscut până în prezent. Retrospectiv, s-a luat în studiu efectul enalaprilului asupra incidenţei diabetului la pacienţii de la "Montreal Heart Institute", care fuseseră anterior înrolaţi în studiul SOLVD. Din cei 291 de pacienţi nediabetici, 153 au primit enalapril şi 138 au primit placebo. La sfârşitul perioadei de urmărire, 9 pacienţi au devenit diabetici în grupul enalapril (5,9%) şi 31 în grupul placebo (22,4%, p< 0,0001). Prin analiză multivariată, tratamentul cu enalapril a rămas cel mai puternic predictor în reducerea riscului de apariţie a diabetului la pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă din studiul SOLVD (Vermes E et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart falilure. *Circulation* 2003; 107 (9): 1291).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

PREVALENŢA OBEZITĂŢII ÎN JUDEŢUL IAŞI

Adorata Elena Coman[1], Rodica Petrovanu[1], Georgeta Palel[1], Cynthia Petrovanu[1], A. Bogdan[1], C. Codrescu[2], A. Nisioiu[2], R. Romanescu[2]
Universitate de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Medicină de Ambulator-Medicina Familiei
2 Cabinet Individual de Medicina Familiei

OBESITY PREVALENCE IN IAŞI COUNTY (Abstract): Our study is a part of a national study initiated by *ARSO* (Romanian Association for Study of Obesity). We selected a statistically representative sample (1500 cases). Study was built upon a questionnaire, made by primary care physicians. Anthropometrical data evaluated the obesity (weight, waist circumference and body mass index, BMI) and we considered associated risk factors (cholesterol levels, diabetes, and hypertension). BMI, more than 25 and 30, defines overweight and obesity. Waist more than 80 cm, for women and 94 cm for men, was considered abdominal obesity. Prevalence of obesity was globally 28,69%, by BMI and abdominal obesity, 57,87%. Non-obese cases are mostly on 20-29 years (2:1), both sex and 30-39 years, mostly on women. After these decades, percents for overweight and obesity are, constantly, more on women (48%) than men (31,03%). Abdominal obesity rises constantly with age, between 42,8% and 73,04%. A lot of patient didn't know theirs cholesterol values, over 25%. The highest percent of high cholesterol is located on 50-59 years (42%) and 35,63% on previous decade. High number of menopausal women can explain this. **Conclusions**: 1. We consider a high prevalence of obesity, 28,69%, predominant on women and aged persons. 2. Abdominal obesity has higher prevalence, 57,87%. 3. There are multiple risk factors, especially on 50-59 years decades but are not searched sufficiently. **Key words**: OBESITY, PREVALENCE, BMI

Obezitatea şi supraponderea sunt aspecte de mare actualitate în patologia modernă. De aceea, studierea prevalenţei, incidenţei şi terapia adecvată prin mijloace integrate au devenit *obiective ale politicii internaţionale de sănătate*. S-a creat, astfel, International Obesity TaskForce *(IOTF)*, un grup de lucru care coordonează aceste activităţi (1).

Supraponderea şi obezitatea se definesc după criterii WHO, funcţie de indicele de masă corporeală (IMC), masa(kg)/talia^2 (m^2)(2). Dar, deşi s-au stabilit limite certe de definire, încă mai sunt discuţii în ceeea ce priveşte clasificarea obezităţii la populaţia asiatică (i.e. supraponderе: IMC>23, obezitate: IMC>25kg/mp)(tab. I). Dar obezitatea nu este doar un fapt, o constatare antropometrică, este o stare de boală şi reprezintă a doua cauză *tratabilă* pentru prevenţia deceselor după fumat (WHO, 2001)(3).

În ceea ce priveşte prevalenţa obezităţii, remarcăm că în Europa, supraponderea reprezintă 30-40% din populaţia generală, iar *obezitatea, 12 - 20%*. Subliniem că în Europa de Est, prevalenţa obezităţii este mai mare- *40% !* (WHO MONICA)(tab. II).

Statele Unite prezintă cea mai mare rată a prevalenţei supraponderii şi obezităţii, IMC>25, aprox 60% (64,5%, raport ADA, 2002, în timp ce obezitatea, IMC>30, reprezintă o prevalenţă de *27%* (NHANES, 2001). În acelaşi timp, se discută despre costurile mari din bugetul sănătăţii, *2-8%*, alocate pentru prevenirea şi

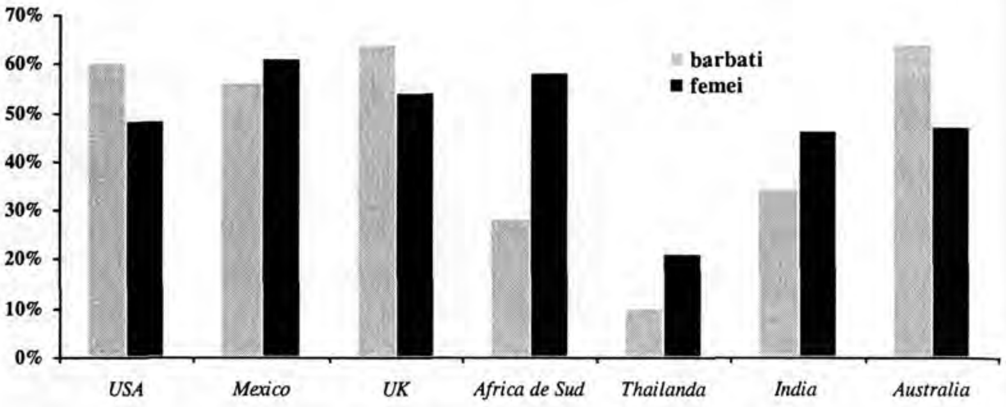


Fig. 1. Prevalența obezității și supraponderii în diferite țări

tratarea complicațiilor (Germania = 20,7 mild DM, USA = peste 117 mild $, în 2001)(4).

OBIECTIVE

Scopul acestui studiu a fost decelarea prevalenței obezității și a unor factori de risc cardio-vasculari asociați, în populația județului Iași. Studiul s-a efectuat în cadrul unei analize ample, desfășurată la nivel național, de reactualizare a datelor legate de epidemiologia obezității sub patronajul ARSO (Asociația Română pentru Studiul Obezității). Studiul s-a realizat în colaborare cu medicii de familie (19 cabinete individuale de medicina familiei).

MATERIAL ŞI METODĂ

Eşantionul de populație luat în studiu a cuprins aproximativ 1500 persoane din populația jud. Iași. Grupul s-a constituit prin selecție randomizată, reprezentativ statistic. Dintre aceștia, s-a analizat un subgrup format din 459 cazuri. La aceștia din urmă, s-au determinat date antropometrice (T, G, IMC, perimetru abdominal), date biologice (colesterol, glicemie), măsurarea TA. Evaluarea supraponderii și obezității s-a făcut după criterii WHO iar obezitatea abdominală, după perimetrul abdominal (tab. II).

Ca metode de lucru s-au folosit: anamneza, consemnarea datelor pe fișe tip, de către medicii de familie, la nivel de cabinet individual.

Datele au fost prelucrate statistic și s-a determinat prevalența exprimată procentual. S-au comparata curbele de prevalență, exprimate grafic.

TABELUL I

Definirea obezității și supraponderii

Greutate normală	18,5-24,9 kg/mp
Supraponderе	25-29,9 kg/mp
Obezitate	peste 30 kg/mp

În discuție limitele IMC pentru populația asiatică și copii

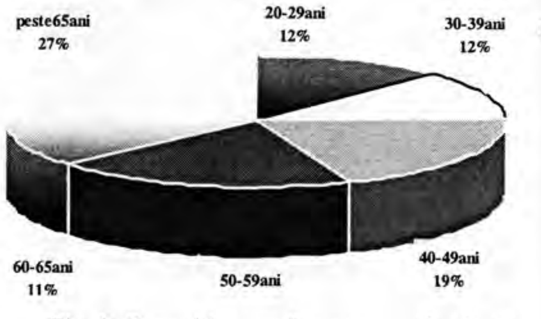


Fig. 2. Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă

TABELUL II

Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă, sex, mediu

459 cazuri	10 -19 ani	20 -29 ani	30 -39 ani	40 -49 ani	50 -59 ani	60 -65 ani	> 65 ani
Număr (%)	11 (2,39)	56 (12,2)	53 (11,54)	87 (18,95)	87 (18,95)	50 (10,89)	115 (25,05)
Femei %	6 (1,3)	19 (4,13)	27 (5,88)	60 (68,96)	51 (58,62)	33 (66)	67 (58,26)
Bărbați %	5 (1,3)	38 (8,27)	26 (5,66)	27 (31,03)	36 (41,37)	17 (34%)	48 (41,73)
Urban %	10 (2,11)	36 (7,84)	44 (98,1)	70 (80,5)	67 (77,01)	44 (88)	108 (93,9)
Rural %	1	20 (4,35)	9 (1,9)	17 (19,5)	20 (22,98)	6 (12)	7 (6,1)

TABELUL III

Repartiția cazurilor funcție de IMC și perimetrul abdominal

Sex	IMC	T	1-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-65	>65
F %	<24,9		4 1	11 19,64	19 35,86	18 20,68	13 14,94	11 22	11 9,56
F %	>25		3 0,8	6 10,7	8 15,09	42 48,27	38 43,67	22 44	56 48,69
B %	<24,9		3 0,8	34 60,71	11 20,75	10 11,49	9 10,34	6 12	21 18,26
B %	>25		1	4 7,14	15 28,3	17 19,54	27 31,03	11 22	27 23,47
B+F %		>94 >80		24 42,8	24 45,28	48 55,17	51 58,8	43 72	84 73,04
B/F %		>94 >80		19/5	16/8	20/28	24/27	16/27	

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din analiza segmentului de populație selectat (tab. II), limitele de vârstă au fost 10-peste 65 de ani, cu o pondere crescută a populației peste 40 de ani (aprox. 72%). Peste vârsta de 65 de ani nu s-au mai făcut diferențe decadale deoarece s-a considerat populația omogenă (fig. 2). Se constată de asemenea că predomină sexul feminin, peste 40 de ani și populația urbană.

Comparativ bărbați-femei, pe decade de vârstă, se constată un vârf al prevalenței la femei (48%), decada 40-49 ani, urmat de un nivel linear, peste 50 de ani (fig. 5). La bărbați, IMC>25 înregistrază o creștere, în decada 30-39 ani (28%). După această decadă, prevalența nu crește semnificativ (50-59 ani-31%) și nici nu scade semnificativ (20-21%)(fig. 3). Spre deosebire de femei, în decada 40-49 ani, prevalența supraponderii și obezității este aproximativ la jumătate, la bărbați (20%)(fig. 5). Una din explicațiile acestui fapt este legată de particularitățile perioadei de climax, pre- și post-climax, care implică factori comportamentali, hormonali, medicație asociată.

La bărbați, urmărirea în paralel a statusului ponderal normal și patologic, evidențiază prevalența netă a greutății normale pâna la 29 de ani (61%), urmată de scă-

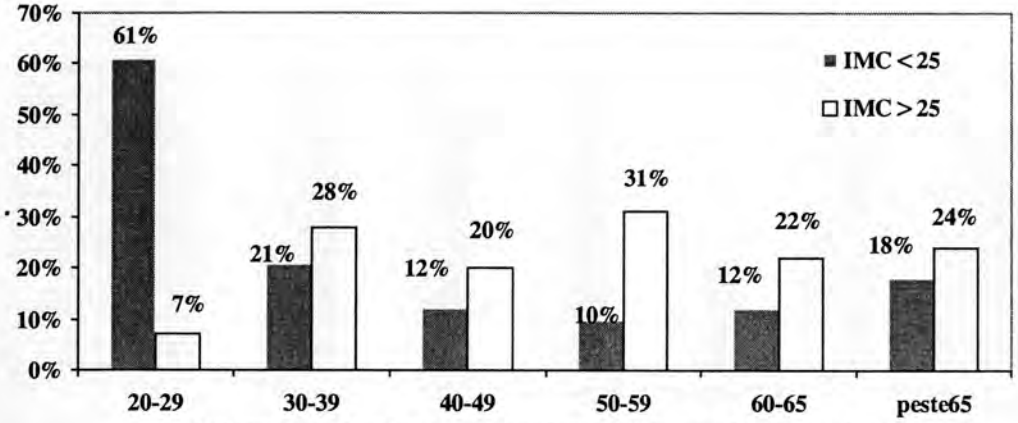


Fig. 3. Prevalenţa obezităţii şi supraponderii la bărbaţi pe decade de vârstă

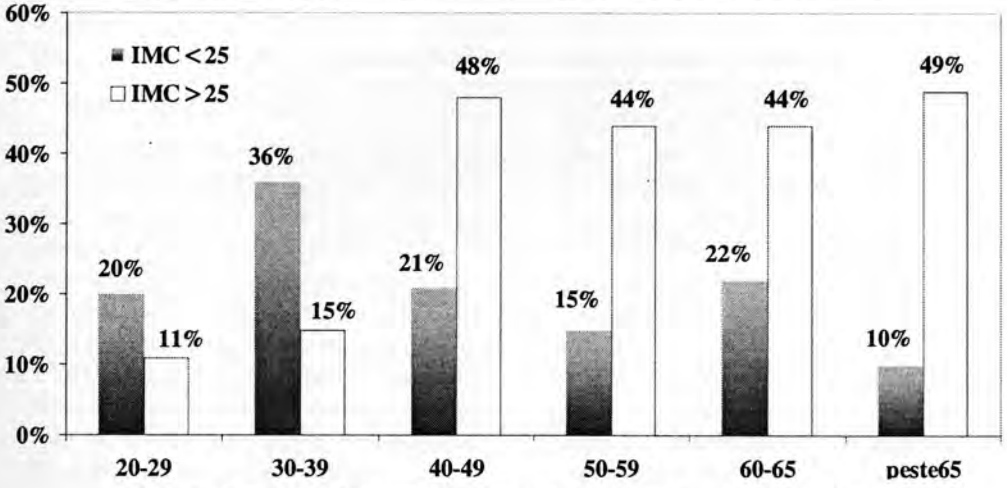


Fig. 4. Prevalenţa obezităţii şi supraponderii la femei pe decade de vârstă

derea prevalenţei greutăţii normale la 21%, în decada următoare, în avantajul supraponderii şi obezităţii (IMC>25)(fig.3). După această vârstă, ponderea este în favoarea IMC>25 şi atinge un maxim în decada 50-59 ani (31% vs 10%). Menţionăm că, după vârsta de 65 de ani, raportul normo-supraponderal se echilibrează (24% vs 18%)(fig. 3).

La femei, aspectul general al celor două curbe ponderale este asemănător, dar cu diferenţe mai mari şi decalate pe decadele de vârstă (fig. 4). Astfel, maximum de normopondere se înregistrază în decada 30-39 ani, urmat de scăderea prevalenţei normoponderii la 21%, în decada următoare (40-49 ani) când se atinge vârful prevalenţei supraponderii şi obezităţii, 48%. Nivelul supraponderii se menţine, cu mici variaţii, după această decadă şi chiar peste 65 de ani, aspect diferit de cel înregistrat la bărbaţi (fig. 4). Aşa cum am arătat, spre deosebire de bărbaţi, femeile menţin valorile crescute ale supraponderii şi obezităţii, după decada 40-49 ani pâna peste 65 de ani (49% vs 10%)(fig. 5).

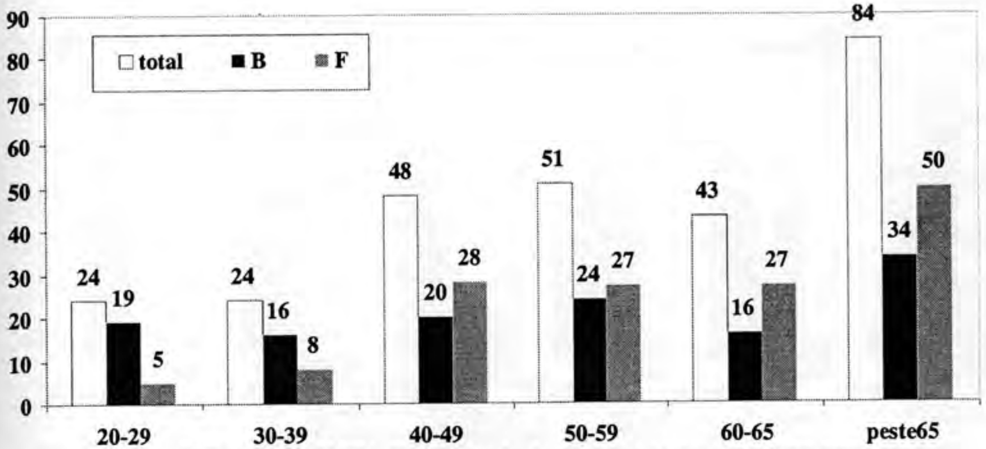


Fig. 5. Prevalenţa IMC>25 pe decade de vârstă şi comparativ între sexe

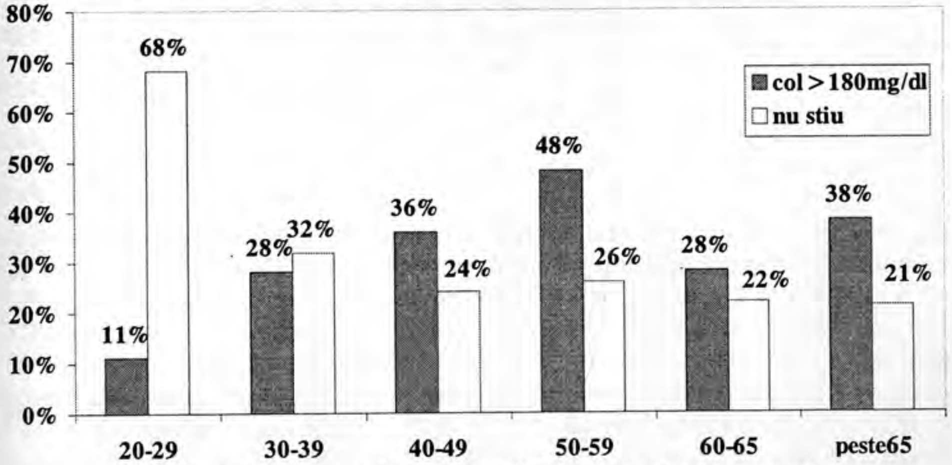


Fig. 6. Prevalenţa colesterolului >180mg/dl pe decade de vârstă

Dacă se urmăreşte perimetrul abdominal, care exprimă obezitatea cu distribuţie centrală, se constată creşterea lineară a acestui parametru, odată cu înaintarea în vârstă (fig. 7). În acelaşi timp, raportul între sexe se modifică: în decada 30-39 ani predomină obezitate centrală la bărbaţi şi, după această decadă, 40-49 ani, la femei.

Studiul valorilor colesterolului total evidenţiază un aspect socio-medical semnificativ, acela că, în toate decadele de vârstă, există persoane care nu şi-au determinat şi deci, nu cunosc valoarea colesterolului (fig. 6). Pâna la 30 de ani, 70% din populaţia studiată nu cunoştea valoarea colesterolului. Acest procent scade la aproximativ 32%, în decada 30-39 ani şi, în continuare, la 22-26%. Menţionăm că şi la vârste înaintate (peste 60 de ani), persistă un procent de 20% de persoane care nu au determinat sau nu ştiu valoarea colesterolului total. Chiar dacă aceste persoane au beneficiat, în curriculul medical, de determinarea colesterolului, faptul că nu cunosc şi deci nu au fost conştientizaţi asupra importanţei acestui parametru, determină pierderea semnificaţiei măsurătorii (fig. 6).

Dacă urmărim distribuţia colesterolului >180mg/dl pe decade de vârstă, costatăm creşterea constantă a prevalenţei acestui pa-

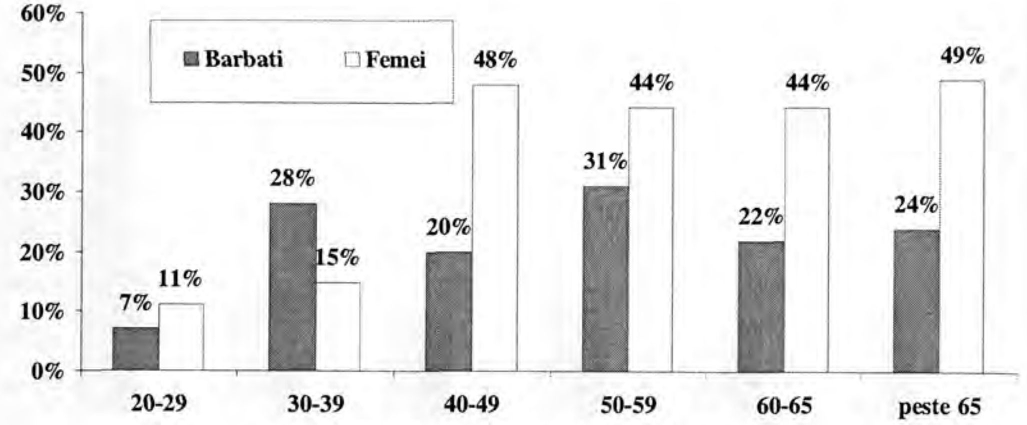


Fig. 7. Distribuţia obezităţii abdominale pe sexe

TABELUL IV

Prevalenţa BCV şi diabetului zaharat pe decade de vârstă

Vârsta	20-29	30-39	40-49	50-59	60-65	peste 65
BCV		3	16	28	19	63
%		5,66	18,39	32,18	38	54,78
DZ	2	3	14	9	5	15
%	3,52	5,66	16	10,3	10	13,04

rametru, creştere ce atinge un maximum în decada 50-59 ani. Urmează scăderea semnificativă a prevalenţei, în grupele de vârstă următoare (60-65 ani - 28% şi peste 65 ani, 38%)(fig. 6).

Încadrarea decadală a bolilor cardiovasculare (BCV), inclusive HTA esenţială, şi a prevalenţei diabetului zaharat tip 2, evidenţiază două vârfuri ale prevalenţei: pentru BCV - decada 50-59 ani (28%) şi apoi peste 65 de ani şi, pentru diabet, decada 40-49 ani (16%)(tab. IV).

Corelarea curbei prevalenţei colesterol >180mg/dl cu obezitatea abdominală, evidenţiază o creştere paralelă până în decada 50-59 ani. După această decadă, curbele devin divergente (fig. 8). Este semnificativă compararea curbelor prevalenţei hipercolesterolemiei cu prevalenţa BCV: se observă creşterea paralelă a celor două curbe până în decada 50-59 ani, cu predominenţa netă a prevalenţei colesterolului >180mg/dl. După această decadă, pentru cele două curbe de prevalenţă se inversează raportul şi cresc în continuare. Acest fapt semnifică valoare predictivă negativă a colesterolului mărit asupra apariţiei BCV: expresia colesterolului mărit în decada precedentă se exprimă prin prevalenţa crescută a BCV, în decada următoare (28%-16%, 36%-32%, 48%-38%). Deşi în grupa 60-65 ani, prevalenţa colesterol >180mg/dl este 28%, cea a BCV este mult mai mare, 38%, şi exprimă riscul cumulat (inclusiv hipercolesterolemia)(fig. 8).

Aceste constatări sunt o exprimare simplistă a rezultatelor care au dus la măsurarea integrată a riscului cardiovascular, la 10 ani (diagrama Euro94, Framingham etc.) (4,5).

De asemenea, este evident paralelismul dintre curba prevalenţei BCV şi obezitatea centrală, aceasta din urmă se dovedeşte un predictor antropometric de risc cardiovascular. Nu se observă aceeaşi concordanţă între obezitatea abdominală şi diabetul zaharat (fig. 8, 9). Concluzia desprinsă din cele două grafice este că: obezitatea abdominală este un reper antropometric mai important de predicţie a BCV iar IMC>25, pentru diabetul zaharat. Această afirmaţie este motivată şi de definirea Sindromului metabolic care are drept *"piatră de temelie"*, *"teoria solului comun"*, adică sunt bolnavi cu predispoziţie spre BCV şi bolnavi cu predispoziţie spre DZ (6,7).

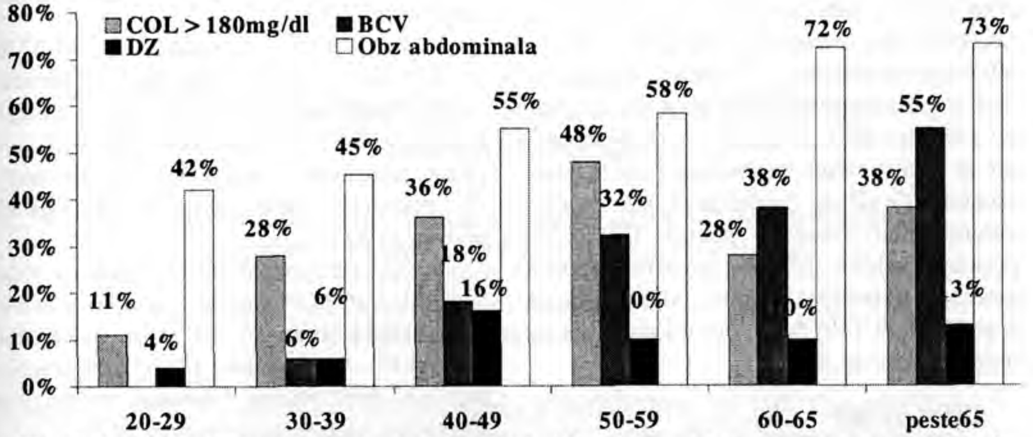


Fig. 8. Concordanţa obezităţii abdominale cu BCV; Efectul de predictor negativ al colesterolului asupra BCV

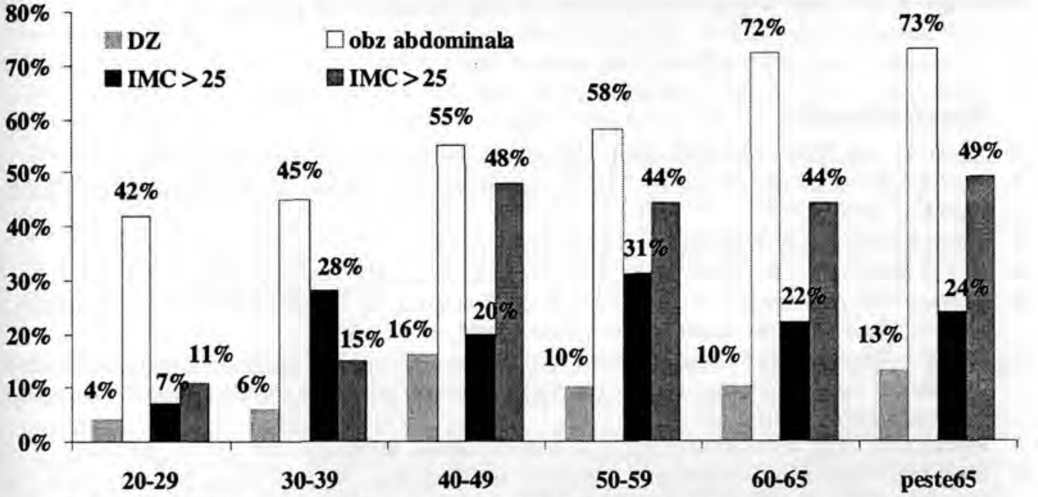


Fig. 9. Concordanţa dintre IMC>25, obezitatea abdominală şi incidenţa diabetului zaharat

Pe segmentul populaţional studiat, predominant urban şi de sex feminine, am determinat o prevalenţă medie a supraponderii şi obezităţii de 35,47%, la femei şi de 21,91%, pentru bărbaţi. Media prevalenţei IMC>25, pe ambele sexe este de 28,69%. Dacă excludem grupul 20-29 ani, media prevalenţei creşte la 32,4%. Date comunicate în 2001 evidenţiază prevalenţa IMC>25 de 34,6%, IMC>30, de 24,7% şi un total de supraponderé şi obezitate de 59,3% (8).

Explicăm diferenţele de date privind prevalenţa supraponderii şi obezităţii prin considerarea unui segment restrâns populaţional, zona urbană Iaşi, populaţia care se adresează medicului de familie. Studiul extins al parametrilor antropometrici în zone cu particularităţi de comportament alimentar şi demografice, populaţie rurală, zona comunei Grajduri, evidenţiază date de prevalenţă mai crescute pentru IMC > 25, populaţia adultă, 67,3%, dovedind neomogenitatea populaţiei în judeţ. Media globală a prevalenţei IMC > 25, considerând aceste date, devine 49,85%.

CONCLUZII

1. Considerăm prevalenţa mare a supraponderii şi obezităţii 28,49%, 32,4%, în populaţia adultă, într-o populaţie predominent urbană (85,64%).

2. Predomină la femei (IMC= 35,47% vs 21,91%) şi creşte cu înaintarea în vârstă.

3. Obezitatea abdominală are o prevalenţă de 57,87%. Procentul mare este explicat prin considerarea valorilor minime, de prevenţie care definesc obezitatea abdominală.

4. Trebuie consideraţi factorii de risc asociaţi şi efectul cumulativ în timp al acestora asupra apariţiei BCV şi diabetului zaharat (9). Menţionăm că IMC este predictor mai bun pentru diabetul zaharat şi obezitatea abdominală, pentru BCV.

5. Datele comunicate de noi se apropie de cele publicate daca luăm în considerare neomogenitatea populaţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Hâncu N. Ghid pentru managementul obezităţii. *J Rom Diab Nutr Boli Metab* 2001 ; 2.
2. Bray AG. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity Handbook. Pennsylvania : Health Care Co, 1998.
3. International Obesity TaskForce. www.iotf.org
4. Gill T. Economic Issue in the Management of Obesity. *IASO Newsletter* 2001 ; 3 (2) : 10-12.
5. Gravans MG. Atherosclerosis - Risk Factors and Treatment. In : Brown WV, Braunwald E editors. *Atlas of Heart Diseases*. Saint Louis : Mosby, 1996, 10, 1.2-2.12.
6. Hurjui J, Petrovanu R, Coman AE, Rusu V. Unele observaţii asupra obezităţii dispensarizate timp de 3 ani : riscul diabetogen şi aterogen. A XXIII-a Sesiune Ştiinţifică Anuală a Cadrelor Didactice UMF Iaşi 1994 ; 23 (1), 34.
7. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-1607.
8. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease : the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995 ; 44 (4) : 369-374.
9. Hâncu N, Căpâlneanu R. *Factorii de risc cardiovasculari*. Cluj Napoca : DiabMan, 1995.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

ROLUL DISLIPIDEMIILOR MEDII CA FACTOR DE RISC CARDIO-VASCULAR

Georgeta Palel[1], Adorata Elena Coman[1], Cynthia Petrovanu[1], Didona Ungureanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Medicină de Familie
2 Disciplina Biochimie Medicală

IMPORTANCE OF MEDIUM DYSLIPIDEMIAS DETERMINING THE CARDIO-VASCULAR RISK FACTOR (Abstract) : The aim of our study was to correlate "medium" dyslipidemias with cardio-vascular diseases, esspecialy essential hypertension (EHT). We selected 488 cases using randomization, from a population of hypertensive people. About 210 cases benefited by lipidograms and risk assesment, using special dyagrams. When cholesterol was 200-250mg/dl, 72% of cases had EHT and over 300 mg/dl, 57% had EHT. Comparing LDL chol with EHT, we obtained that arterial tension over 160mmHg is correlated with LDL over 190mg/dl on 12%, when LDL was less than 190mg/dl but more than 150mg/dl, we found EHT on 16% cases. EHT was very strong correlated with HDL < 40 mg/dl, 88%. On 5% of cases the only one dyslipidemia was marked by low HDL chol and all this cases had EHT. A particular risk was represented by the dyslipidemia with low HDL chol and high tryglicerides (28% of cases). We concluded that the highest prevalance was for medium hypercholesterolemia with/or low HDL chol and, the same time, extreme values had comparable prevalences with medium values. **Key words** : MEDIUM DYSLIPIDEMIA, ESSENTIAL HYPERTENSION, CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

Conceptul modern de factori de risc cardiovascular, combină conceptul clasic al relaţiei de cauzalitate ("cauză-efect") cu cel de probabilitate, predicţie, prognoză şi are o amplă fundamentare epidemiologică, clinică, experimentală şi terapeutică. Evaluarea factorilor de risc aterogen reprezintă mijlocul uzual de estimare a aterogenezei, iar ameliorarea sau eradicarea lor este metoda de control a aterogenezei. Scopul studiului de faţă a urmărit corelarea dislipidemiilor "moderate" şi prevalenţa patologiei cardiovasculare (hipertensiunea arterială esenţială, HTAE).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu s-a constituit prin selecţia randomizată a 488 cazuri, din pacienţii care s-au adresat Ambulatorului de Specialitate al Spitalului "Sf. Spiridon" Iaşi, în perioada 1999-2001.

Criteriul de selecţie a pacienţilor în lotul de studiu a fost prezenţa HTAE, cunoscută sau diagnosticată la data internării, 210 cazuri. Anamneza a cuprins elemente ale stilului de viaţă negativ. Acestora li s-au efectuat : lipidograma (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride), glicemie, s-au măsurat indicii antropometrici (greutate, talie, IMC, perimetru abdominal), tensiunea arterială şi am stabilit riscul cardio-vascular aterogen (s-a utilizat Diagrama Euro94). Prelucrarea statistică a datelor a cuprins valori medii, DS, indici de corelabilitate p. Lotul martor s-a constituit din pacienţi fără HTAE, internaţi în acelaşi serviciu cărora li s-au efectuat aceleaşi explorări.

TABELUL I
Structura lotului de studiu şi a lotului martor

Vârsta	Lot de studiu		Lot martor	
	Femei	Bărbaţi	Femei	Bărbaţi
20-29 Ani	1%	1,5%	6%	4,8%
30-39 Ani	15%	18,5%	14%	7,2%
40-49 Ani	33%	40%	23%	28%
50-59 Ani	32%	28%	37%	42%
60-69 Ani	18%	12%	20%	18%

REZULTATE

Structura lotului de studiu este constituită din 28,6% bărbaţi şi 71,4% femei, preponderenţa sexului feminin se explică prin mai marea adresabilitate a acestora unui serviciu de medicină internă, înafara condiţiilor de urgenţă. Se observă o distribuţie comparativă pe grupe de vârstă şi sexe faţă de lotul martor (tab. I).

Măsurarea indicilor antropometrici a evidenţiat prevalenţa obezităţii la femei (IMC>25, 72,6%). Circumferinţa taliei >100cm este comparativă la cele două sexe dar cu distribuţie diferită pe grupe de varstă (la bărbaţi, prevalenţa maximă este în decada 40-49ani şi la femei, 50-59ani), mai mare faţă de lotul martor (p<0,5). La grupele de vârstă 40-69ani IMC este mai mare la lotul de studiu ca valoare medie, 31+/-3 faţă de martor, 28+/-6 (p=NS).

Depistarea componentelor stilului de viaţă negativ (SNV), consumul de sare >10g/zi, fumatul>20ţigarete/zi, consumul de grăsimi de origine animală, stres profesional, consum de dulciuri concentrate (>20% hidrocarbonate) în exces, arată incidenţa crescută a acestora în lotul de studiu, semnificativ faţă de lotul martor (p<0,01) (fig. 1).

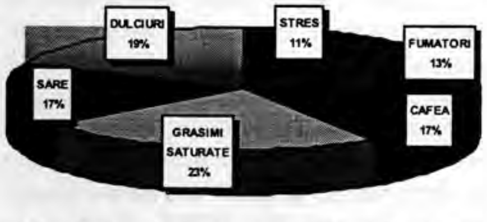


Fig. 1. Prevalenţa componentelor stilului de viaţă

Se constată creşterea tensiunii arteriale odată cu înaintarea în vârstă, atât la bărbaţi cât şi la femei, procentual prevalenţa în populaţia activă (30-49 ani) este mai mare : la bărbaţi (68,4 %) faţă de femei (48,9%) (p<0,5).

Corelarea HTAE cu valorile lipidogramei a evidenţiat unele particularităţi legate de distribuţia pe terţile funcţie de valorile lipidelor serice (fig. 2).

La valori ale colesterolemiei între 200-250 mg%, 72% din cazuri prezintă HTA iar la valori la colesterolului peste 300 mg%, 57% prezintă HTA, asociere semnificativă faţă de martor (p<0,5). Asocierea LDL colesterolului cu tensiunea arterială arată că tensiunea arterială este mai mare de 160 mmHg la valori ale LDL mai mari de 190 mg% la 12%, la valori ale LDL mai mici de 190 mg% dar mai mari de 150mg/dl, incidenţa HTA este de 16%. Asocierea este semnificativă faţă de martor, la ambele subgrupe (p<0,001) (fig. 3).

HTA>140mmHg se corelează cu HDL <40 mg%, la peste 80% din 210 cazuri, semnificativ faţă de martor (p<0,5). Menţionăm că la 5% din cazuri singura modificare a spectrului lipidic a fost scăderea HDL colesterolului şi toate aceste cazuri s-au asociat cu HTAE. Asocierea pentru ambele subgrupe (HDLcol 35mg/dl şi, respectiv, =35-40mg/dl) este comparabilă (fig. 4).

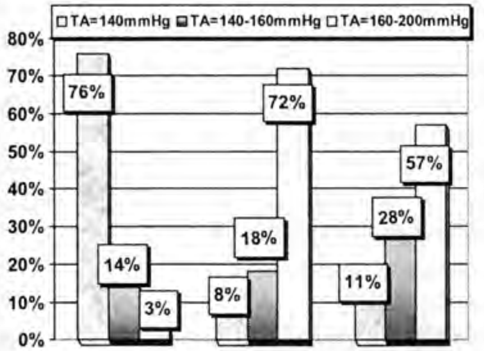


Fig. 2. Corelarea colesterolului total cu prevalenţa HTAE

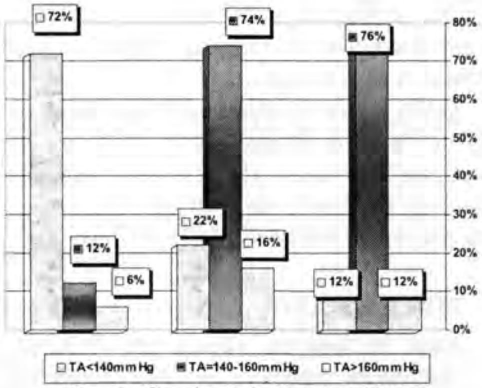


Fig. 3. Corelarea LDLcol şi HTAE

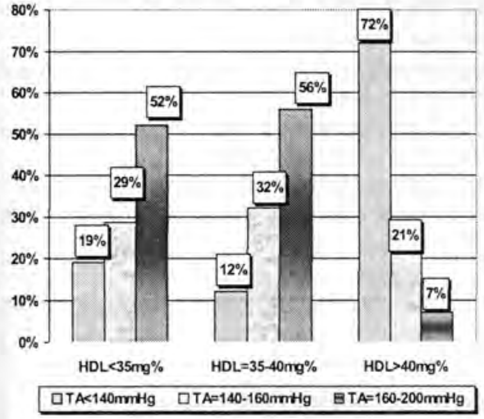


Fig. 4. Corelarea HDLcol scăzut şi HTAE

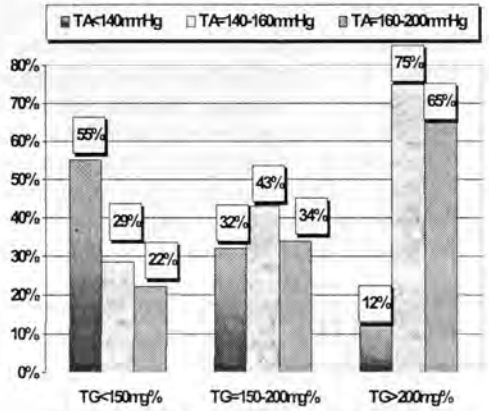


Fig. 5. Corelarea TG cu valorile HTAE

Un risc particular îl prezintă pacienţii care asociază colesterol HDL scăzut şi hipertrigliceridemie (69% din cazuri) (p <0,01) (fig. 5).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Am constatat prevalenţa crescută a hipercolesterolemiei medii (71,6%) în timp ce valorile extreme au o frecvenţă comparabilă cu cele medii. Considerând valorile LDLcol ca factor predictiv independent, se constată asocierea semnificativă (p<0,001), faţă de lotul martor cu HTAE şi comparabilă cu valorile mari ale LDL (>190mg/dl). Aceste constatări sunt în consens cu studii de evaluare a riscului cardiovascular care discută despre dislipidemia aterogenică, definită de Grundy : hipercolesterolemie moderată, creşterea LDLcol, scăderea HDLcol. (National Cholesterol Education Program)(4,6)

Hipertrigliceridemia este aproximativ egală, ca frecvenţă, cu valorile normale, ceea ce nu exclude formele de dislipoproteinemie datorate încărcării particulelor de lipoproteine cu trigliceride. În aceste condiţii, măsurarea directă a LDLcol este mai fidelă. Asocierea TG crescute şi HDLcol scăzut este evidentă la lotul de studiu. Numită „hiperlipemia familială combinată", acest tip de dislipidemie este frecventă în populaţie (USA - 2% din populaţia generală, Haussmann, 1996). Prevalenţa crescută a formelor mixte este un argument pentru utilizarea colesterolului nonHDL drept predictor al riscului cardiovascular (Abate et al. 1993)(1).

Valori ale colesterolemiei mai mici de 200 mg% se întâlnesc la 76% din cazurile analizate cu valori ale tensiunii arteriale sistolice mai mică de 140 mmHg şi doar 3% prezentau tensiunea arterială între 160-200 mmHg. Williams (1988) descrie „HTA dislipidemică familială", cu incidenţă mare în populaţia hipertensivă, 12% (5).

Hipertensiunea arterială reprezintă "placa turnantă" a constelaţiei FRC fiind, pe de o parte, urmarea cumulării FRC (în special dislipidemiile) şi pe de altă parte, marker al susceptibilităţii aterogenice (2,3).

BIBLIOGRAFIE

1. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1993 ; 104 : 159-171.
2. Burchfiel CM, Laws A, Benfante R et al. Combined effects of HDL cholesterol, triglyceride, and total cholesterol concentration on 18-year risk of atherosclerotic disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1430-1436.
3. Riqui MH. Triglycerides and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 1998 ; 19 :
4. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998 ; 81 (4A) : 18B-25B. *Circulation* 1997 ; 95 : 1-4.
5. Williams RR, Hopkins PN, Hunt SC et al. Population-based frequency of dyslipidemia syndromes in coronary-prone families in Utah. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 582-588.
6. *** Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993 ; 169 : 3015-3023.

NOUTĂŢI

COST-EFICIENŢA TRATAMENTULUI ASOCIAT PEGINTERFERON-2β ŞI RIBAVIRINĂ

Tratamentul asociat Peginterferon-2β (PegIFN-2β) şi Ribavirină administrat pacienţilor hepatită cronică cu virus C, netrataţi în prealabil, este tratamentul cu cea mai înaltă rată de seroconversie, dar este relativ costisitor. S-a urmărit estimarea raportului cost-eficienţă al tratamentului cu PegIFN-2β şi ribavirină comparativ cu asocierea standard IFN şi Ribavirină. Au fost evaluate studiile clinice randomizate efectuate pe pacienţi aflaţi sub tratament asociat PegIFN-2β şi Ribavirină. S-a utilizat modelul Markov pentru estimarea prognosticului pe termen lung. Asocierea PegIFN şi Ribavirină creşte speranţa de viaţă de la 4,2 la 4,7 ani. Comparativ cu tratamentul standard (IFN-2β şi Ribavirină) se constată o creştere semnificativă a speranţei de viaţă şi o îmbunătăţire a raportului cost-eficienţă. În cazul analizei lotului studiat, în funcţie de genotip, încărcătură virală, sex, aspect histologic se constată că tratamentul asociat PegIFN-2β şi Ribavirină este mai eficient din punct de vedere economic în comparaţie cu alte scheme terapeutice. Concluzii : Asocierea PegIFN-2β şi Ribavirină poate reduce incidenţa complicaţiilor hepatice (ciroza hepatică, cancerul hepatic), ameliorează calitatea vieţii, prelungeşte speranţa de viaţă şi îmbunătăţeşte raportul cost-eficienţă în terapia iniţială a hepatitei cronice cu virus C (Sielbert U, Sroczynski G, Rossol S et al. Cost effectiveness of peginterferon-2β plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003 ; 52 : 425-432).

Dana Mitrică

CONTRIBUŢII LA STUDIUL ELECTRONOMICROSCOPIC PRIVIND ETIOPATOGENIA ACNEEI VULGARE

Daciana Brănişteanu[1], Zenaida Petrescu[1], Carmen Elena Cotrutz[2],
C. Cotrutz[3], Gioconda Dobrescu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Dermatologică
3 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară
4 Disciplina de Histologie
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară

CONTRIBUTIONS TO THE ELECTRONOMICROSCOPIC STUDY REGARDING THE ETIOLOGY AND THE PATHOGENESIS OF ACNE VULGARIS (Abstract). The etiology and the pathogenesis of acne vulgaris are not complete cleared up yet. This work presents the results of the electronomicroscopic examinations effected on lesions of acne vulgaris biopsyed from 5 patients with different clinical forms of disease (including acne fulminans). In this study we had in view the investigation and description of the ultrastructural modifications that followed the intervention of the 4 factors incriminated in the etiology and pathogenesis of acne : sebaceous hypersecretion, hyperkeratosis pilosebaceous infundibulum, bacterial colonisation, perifollicular inflammation. The ultrastructural aspects that we had in view underline the role of the 4 etiology and pathogenesis factors of acne vulgaris, confirming the data related by the specialised literature. **Key words** : ACNE VULGARIS, ELECTRONOMICROSCOPIC EXAMINATION, PILOSEBACEOUS PATHOLOGY

Etiopatogenia acneei vulgare este încă incomplet elucidată, ceea ce justifică cercetarea şi descrierea modificărilor ultrastructurale secundare intervenţiei celor 4 factori incriminaţi : perturbarea keratinizării la nivelul infundibulului pilosebaceu, hipersecreţia sebacee, colonizarea bacteriană şi inflamaţia perifoliculară.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul în microscopie electronică (ME) al cazurilor de acnee vulgară s-a realizat în colaborare cu Catedra de Biologie Celulară a Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi.

Au fost supuse examenului ultrastructural, în M.E. 5 biopsii cutanate prelevate de la 3 pacienţi de sex masculin (2 bolnavi cu acnee conglobată şi 1 pacient cu acnee fulminans) şi 2 pacienţi de sex feminin (o pacientă cu acnee endocrină şi una cu acnee papulo-pustuloasă), cu vârsta cuprinsă între 17 şi 22 ani.

REZULTATE

Modificările electronomicroscopice evidenţiate la nivel epidermic, interesează stratul spinos şi granulos ce conţin keratinocite de formă şi dimensiuni normale, cu spaţii intercelulare ocupate de numeroşi desmozomi.

La nivelul foliculului pilosebaceu se constată aspecte de diskeratoză cu keratinocite inegale ca talie, cu persistenţa pe alocuri a nucleilor picnotici, cu spaţii intercelulare lărgite şi dezorganizarea desmozomilor. În porţiunea infrainfundibulară leziunile diskeratozice sunt mai importante, existând alături de keratinocite cu nuclei normali, altele cu nuclei picnotici sau total lizaţi. Deşi unele spaţii intercelulare sunt lărgite, keratinocitele îşi menţin aderenţa prin desmozomi. Se remarcă prezenţa de tonofilamente foarte bine reprezentate (fig. 1). Spre deosebire de infundibulul pilosebaceu normal, la care stratul granulos este redus, la pacienţii cu acnee celulele granuloase sunt abundente şi prezintă numeroase granule de keratohialină. Keratinocitele dinspre lumenul infundibulului sunt inegale, retractate şi au puţini desmozomi.

Conţinutul comedoanelor este reprezentat de corneocite degradate, care apar ca nişte "umbre celulare", incluse într-o masă de sebum, în care persistă filamente de keratină. Filamentele de keratină au dimensiuni variate. Ele pot fi mai groase sau foarte subţiri, cu dispoziţie paralelă, uneori interpunându-se cu "picături" de sebum (fig. 2). În centrul comedonului magma dezintegrată conţine sebum, resturi celulare şi filamente de keratină dezorganizate. În unele zone materialul este complet degradat. În interiorul comedonului am identificat celule inflamatorii migrate. Acestea au fagocitat P. acnes, care s-a multiplicat în citoplasma lor, proces soldat cu liza parţială a celulei (fig. 3). Se constată contacte intercelulare între limfocitele activate şi celulele ce au fagocitat P. acnes.

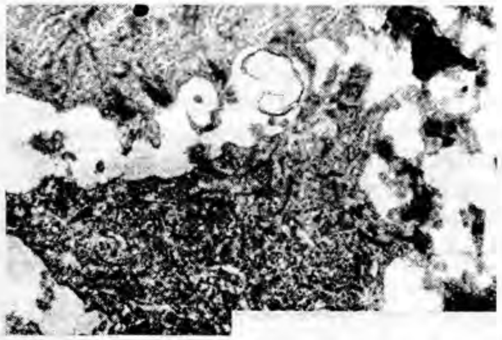


Fig. 1. Keratinocit cu numeroase tonofilamente şi dezorganizare parţială a desmozomilor, ME x 8700

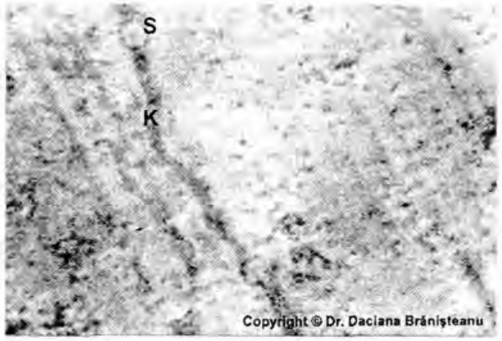


Fig. 2. Filamentele de keratină (K) se întrepătrund cu "picături" de sebum (S), ME x 2400

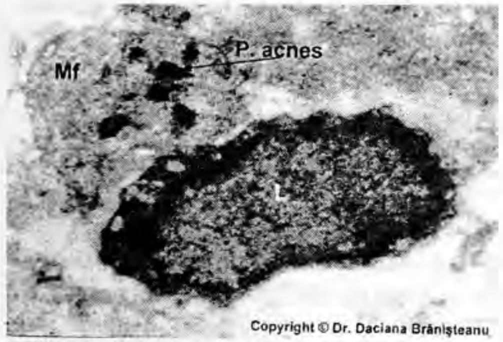


Fig. 3. Celulele migrate în interiorul comedonului, limfocit activat (L) şi resturi dintr-un macrofag (Mf) cu P. acnes, ME x 3400

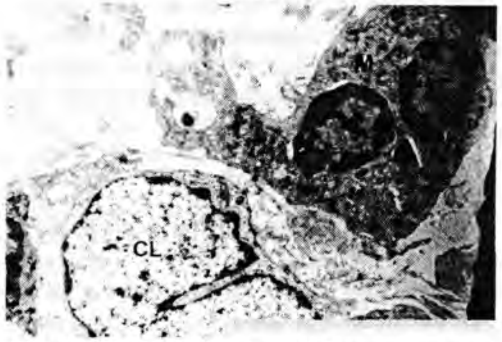


Fig. 4. Celulă multinucleată (M) în contact cu o celulă Langerhans (CL), ME x 4400

Dermul perifolicular este sediul unui infiltrat inflamator polimorf. Se descriu, alături de limfocite activate, macrofage binucleate sau multinucleate (fig. 4, fig. 5), unele dintre celulele multinucleate, ce conţin în citoplasmă P. acnes, stabilind contacte strânse cu celulele Langerhans, prezentatoare de antigen. Se mai remarcă, printre celulele inflamatorii, fibroblaste activate, înconjurate de numeroase fibre de colagen (fibroză) (fig. 6).

Populaţia macrofagelor este foarte bine reprezentată. Ele conţin în citoplasmă P. acnes şi prezintă contacte strânse cu limfocite activate (fig. 7). În numeroase macrofage din infiltrat, citoplasma conţine frecvente vacuole şi un număr mare de P. acnes fagocitat (fig. 8). P. acnes a fost identificat şi extracelular în vecinătatea altor macrofage (fig. 9). Ca urmare a procesului de fagocitare a P. acnes, unele macrofage se degradează, citoplasma lor conţinând numeroase vacuole lizozomale, ce includ, probabil, resturi de P. acnes.

Între celulele inflamatorii sunt contacte strânse: spre exemplu, între macrofage şi limfocite activate, sau între limfocite activate şi mastocite (fig. 10).

Glandele sebacee în jurul cărora se organizează acest proces inflamator sunt modificate: hiperplazice, cu sebocite de talie mare (fig. 11), hipersecretante. Ele

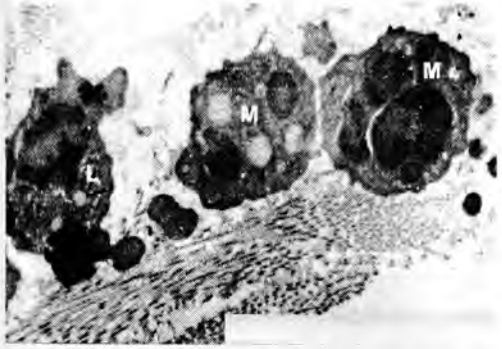


Fig. 5. Limfocite activate (L) şi celule bi- şi multinucleate (M), ME x 3400

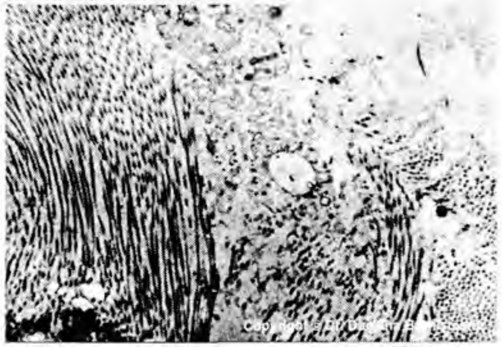


Fig. 6. Colagenizare intensă a dermului, cu dispoziţie haotică a fibrelor de colagen, ME x 3400

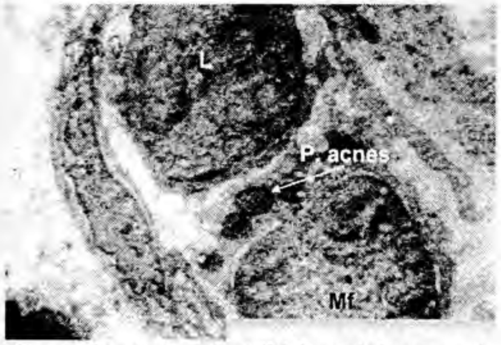


Fig. 7. Limfocit activat (L) în vecinătatea unui macrofag activat (Mf) ce a fagocitat P. acnes, ME x 3400

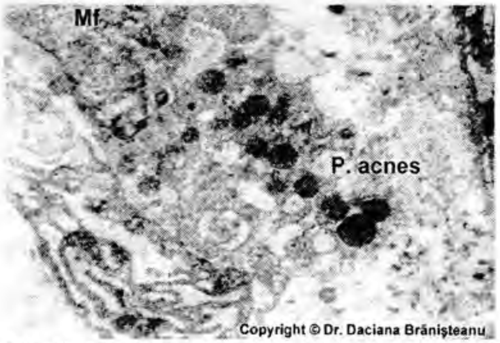


Fig. 8. Macrofag (Mf) cu numeroase vacuole şi P. acnes, ME x 2400

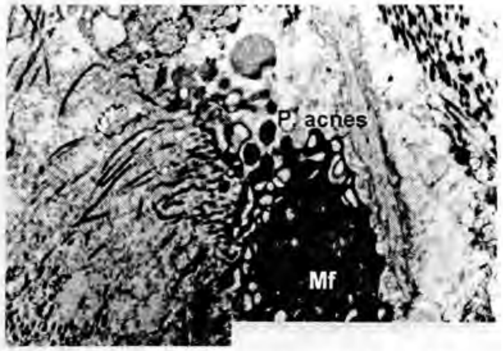


Fig. 9. P. acnes dispus extracelular, în vecinătatea unui macrofag (Mf), ME x 4400

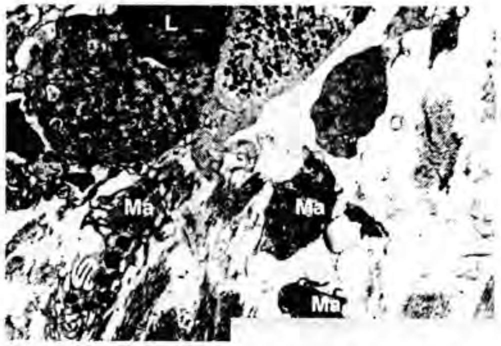


Fig. 10. Numeroase mastocite (Ma) în preajma unui limfocit activat (L), ME x 4400

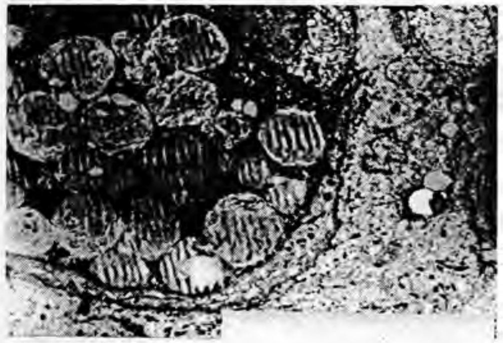


Fig. 11. Glandă sebacee hipertrofiată cu sebocite de talie mare, hipersecretante, ME x 1650

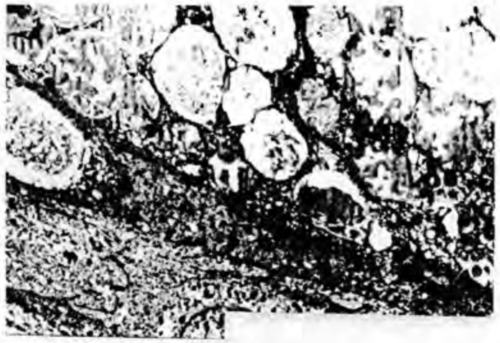


Fig. 12. Celule periferice, germinative, hipoplaziate, din glanda sebacee, ME x 2400

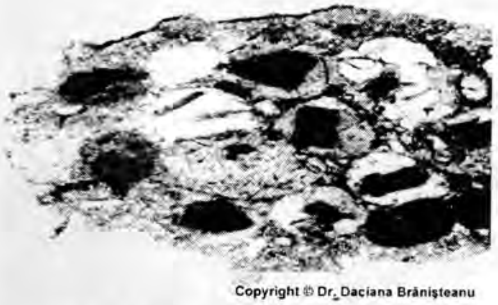


Fig. 13. Macrofag alterat cu P. Acnes în interiorul vacuolelor lizozomale, ME x 12500

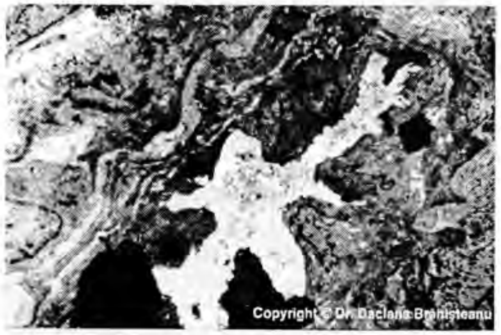


Fig. 14. Vas capilar cu endoteliu tumefiat şi membrană bazală neuniform îngroşată, ME x 2400

prezintă şi o hiperplazie a stratului periferic, germinativ (fig. 12).

Leziunile distructive, necrotice, ulcerative din acneea fulminans sunt rezultatul unui intens proces inflamator din dermul papilar şi mijlociu. Acesta este constituit din limfocite şi macrofage. Limfocitele activate prezintă văluri citoplasmatice, iar macrofagele conţin în citoplasmă P. acnes. Ca urmare a fagocitării P. acnes macrofagul se degradează, prezentând vacuole lizozomale incluzând P. acnes parţial alterat (fig. 13). Ca o consecinţă a procesului inflamator cronic numeroase fibroblaste se activează, producând o mare cantitate de fibre de colagen, dispuse sub formă de benzi cu orientări diferite. Vasele capilare din infiltratul inflamator au lumenul inegal, uşor stenozat, ca urmare a tumefierii celulelor endoteliale ce proemină în lumen, iar membrana bazală este neuniform îngroşată, omogenizată (fig. 14).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Scopul studiului electronomicroscopic al leziunilor de acnee a fost cercetarea celor 4 factori implicaţi în etiopatogenia acestei boli.

În acest sens, perturbarea keratinizării la nivelul foliculului pilosebaceu este demonstrată de evidenţierea la nivelul peretelui, de keratinocite cu tonofilamente abundente, cu modificări ale nucleului (picnoză sau dispariţie completă), dar mai ales de dezorganizarea desmozomilor, probabil ca urmare a modificării substanţei intercelulare (1,2). Acest aspect particular al desmozomilor, care este prezent şi în stratul cornos, conduce la creşterea aderenţei dintre corneocite (3). Creşterea producţiei de celule cornoase, aderente între ele, stă la baza apariţiei masei cornoase lamelare ce se amestecă cu sebumul şi cu coloniile bacteriene pentru a da naştere la comedoane (4).

Un rol important în comedogeneză îl joacă şi hipersecreţia sebacee, argumentată de hiperplazia glandelor sebacee (5). Sebocitele evidenţiate de noi au talie mare şi citoplasma încărcată cu granule de sebum. În glandele sebacee cu activitate normală picăturile de sebum sunt uniforme ca mărime, în timp ce la pacienţii noştri cu acnee acestea au avut dimensiuni variate (6). Acinii sebacei sunt înconjuraţi de o membrană bazală pe care este aşezat un strat de celule ovale, mici, nediferenţiate, asemănătoare cu celulele epidermului. La cazurile pe care le-am studiat, aceste celule sunt hipertrofiate, cu organite de sinteză în număr mare, sugerând o activitate intensă de diferenţiere în sebocite (6,7).

Colonizarea bacteriană, a treia verigă importantă în etiopatogenia acneei, este susţinută de evidenţierea P. acnes atât în interiorul comedonului, cât şi la nivelul dermului perifolicular (8). P. acnes, acest microorganism difteroid, este fagocitat de către macrofage, şi înglobat în fagolizozomi. În urma acestui proces se produc două evenimente evidenţiate ultramicroscopic : pe de o parte, multiplicarea P. acnes în interiorul macrofagelor, care au de suferit şi care prezintă vacuolizări ale citoplasmei, iar pe de altă parte, degradarea P, acnes în interiorul fagolizozomilor (9). În acneea fulminans, P. acnes a putut fi pus în evidenţă şi în macrofagele din dermul perifolicular, ca şi extracelular, în vecinătatea acestora.

Inflamaţia perifoliculară încheie cortegiul factorilor etiopatogenici ai acneei. În jurul foliculilor pilosebacei, infiltratul este predominant limfocitar. Când se produc soluţii de continuitate la nivelul peretelui infundibulului folicular, cu efracţia conţinutului comedonului în derm, reacţia inflamatorie este extrem de importantă, ajungând în formele severe de acnee până la abcedare (10).

Aspectele surprinse ultramicroscopic sunt extrem de interesante şi aduc argumente în favoarea implicării unui mecanism imunologic, atât de tip hipersensibilitate imediată, cât şi întârziată, la antigenele P. acnes (11).

Astfel, celulele multinucleate, ce reprezintă macrofage fuzionate care însă nu şi-au pierdut capacitatea de fagocitoză, sunt elementele principale ce constituie granulomul de corp străin dispus perifolicular.

Ele au în citoplasmă P. acnes şi prezintă contacte strânse cu celelalte celule inflamatorii: limfocite activate, mastocite şi celule Langerhans, prezentatoare de antigen, cu care comunică prin numeroase văluri citoplasmatice. Ca urmare a procesului inflamator cronic, asistăm la o colagenizare a dermului, cu fascicule de colagen dispuse dezordonat în jurul fibroblastelor activate (12). În acneea fulminans, pe lângă procesele distructive intense ale epidermului şi dermului ca urmare a unui amplu proces inflamator cu evoluţie spre necroză, apar zone întinse de fibroză (12,13). Vasele din interiorul infiltratului inflamator au pereţii modificaţi, cu celule endoteliale tumefiate şi membrana bazală îngroşată.

Toate aceste modificări ne permit să concluzionăm, că în etiopatogenia acneei s-au realizat paşi importanţi, şi că puţinele necunoscute rămase îşi vor găsi rezolvarea într-un timp nu prea îndepărtat.

BIBLIOGRAFIE

1. Oikarinen A, Autio P, Karvonen SL, Risteli J, Reunala T. Increased degradation of type I collagen in acne fulminans. *Acta Derm Venerol* 1996; 76 (2): 123-125.
2. Lavker RM, Leyden JJ. Lamellar inclusion in follicular horny cells: a new aspect of abnormal keratinization. *J Ultrastruct Res* 1979; 69: 362-370.
3. Oh CW, Myung KB. An ultrastructural study of the retention hyperkeratosis of experimentally induced comedones in rabbits: the effects of three comedolytics. *J Dermatol* 1996; 23 (3): 169-180.
4. FranK SB. Is the rabbit ear model, in its present state, prophetic of acnegenicity? *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 373.
5. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris of the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 288-307.
6. Colţoiu Al, Forsea D, Mateescu D, Popescu S. *Dermato-venerologie*. Bucureşti: Didactică şi Pedagogică R.A., 1993, 527-536.
7. Wolff HH, Plewig G, Braun-Falco O. Ultrastructure of human sebaceous follicles and comedones following treatment with vitamin A acid. *Acta Derm Venereol* 1975; 55 (suppl 74): 99-110.
8. Sayag J., Koeppel M.C., Aquilina C. Acnes. *Les cahiers de medecine esthetique* 1992; 4.
9. Lavker RM, Leyden JJ, McGinley KJ. The relationship between bacteria and the abnormal follicular keratinization in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1981; 77: 325-330.
10. Webster G.F. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33 (2 Pt 1): 247-253.
11. Plewig G, Kligman AM. *Acne - Morphogenesis and Treatment*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1975.
12. Oikarinen K., Salo T, Kylmaniemi M, Palatsi R, Karhunen T,Oikarinen A. Systemic oral isotretinoin therapy and flow rate, pH, and matrix metalloproteinase-9 activity of stimulated saliva. *Acta Odontol Scand* 1995; 53 (6): 369-371.
13. Oikarinen A, Autio P, Karvonen SL, Risteli J, Reunala T. Increased degradation of type I collagen in acne fulminans. *Acta Derm Venereol* 1996; 76 (2): 123-125.

EFECTE SECUNDARE ALE TRATAMENTULUI CRONIC CU PREPARATE DE LEVODOPA ÎN BOALA PARKINSON

D. Baltag, B. Ignat, Oana-Zonia Manole
Spitalul de Recuperare Iaşi
Clinica de Neurologie

SECONDARY EFFECTS OF CHRONIC TREATMENT WITH LEVODOPA IN PARKINSON DISEASE (Abstract): We have analysed the side effects of levodopa preparations in patients suffering from Parkinson's disease. The study has begun in 1993. All the patients were initially admitted in the Neurological Clinic of the Recovery Hospital in Iasi, and then followed in ambulatory condition. We have monitorised the apparition of adverse reactions of levodopa therapy, and tried to treat them by modifying doses and patterns of administration, by associating other drugs or by replacing levodopa with other drugs. We have initially included 116 patients, of whom 30 have developped secondary effects until June 2002. The most frequent secondary effects have been coreea, dystonia, mental adverse reactions, yo-yo-ing etc. Each one of the 30 patients has developped one or more types of secondary reaction. **Key words**: PARKINSON'S DISEASE, LEVODOPA THERAPY, COREEA, DYSTONIA, MENTAL ADVERSE REACTIONS

Lucrarea analizează efectele secundare ale tratamentului cronic cu preparate de levodopa la un grup de pacienţi cu boală Parkinson, internaţi în clinica Neurologică a Spitalului de Recuperare Iaşi în perioada ianuarie 1993 - decembrie 2001 şi dispensarizaţi prin cabinetul de neurologie din Centrul Medical Nicolina .

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul iniţial a cuprins 116 de bolnavi, dintre care după 3 ani au rămas în observaţie 62, după 5 ani au rămas în studiu 36, iar 30 pacienţi au fost urmăriţi mai mult de 5 ani. Pacienţii au primit tratament cu levodopa + inhibitor de dopa decarboxilază (fig. 1) în doze progresiv crescânde.

Dozele medii de levodopa în diferitele etape de evoluţie a bolii precum şi asocierile medicamentoase utilizate sunt prezentate în tabelul I.

Efectele adverse au fost grupate în fluctuaţii (wearing off, sudden-off, absenţa episodică a răspunsului, on întârziat, răspuns mai scăzut după o masă proteică), diskinezii (coreea, distonia, combinaţia coree-distonie, diskinezia difazică, diskinezia simultană cu parkinsonismul), yo-yo-ing şi efecte adverse mentale.

Fenomenul „wearing-off" constă în dispariţia progresivă a beneficiilor între prima şi a treia oră de la administrarea dozei de levodopa. Cu cât este mai scurtă perioada în care persistă răspunsul favorabil, cu atât este mai sever fenomenul „wearing-off" (1,2,3,7).

Fenomenul „sudden-off" se produce în câteva secunde cu tendinţa de a deveni întâmplător şi impredictibil, datorat unei desensibilizări bruşte şi tranzitorii a receptorilor dopaminergici (2,3,4).

Absenţa episodică a răspunsului apare în cazul golirii incomplete a conţinutului gastric. Această problemă poate fi depăşită prin dizolvarea preparatului înainte de ingerare (2,6).

TABELUL I

Dozele medii de levodopa în evoluţia bolii şi asocieri medicamentoase

Perioada (doza medie de levodopa)	6 luni (250 mg/zi)	1 an (300 mg/zi)	2 ani (600 mg/zi)	3 ani (700 mg/zi)	4 ani (750 mg/zi)	5 ani (800 mg/zi)	peste 5 ani (850 mg/zi)
Substanţa asociată							
Romparkin	▨	▨					
Akineton	▨						
Amantadina	▨	▨	▨	▨	▨		
Selegilin		▨	▨	▨	▨	▨	▨
Agonişti dopaminergici			▨	▨	▨	▨	▨

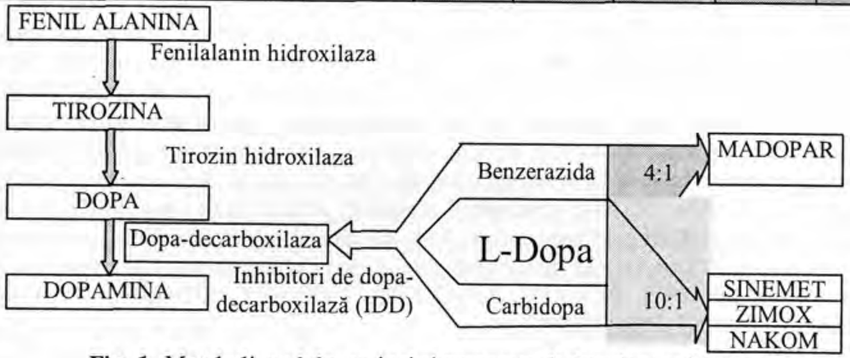


Fig. 1. Metabolismul dopaminei şi preparate de levodopa utilizate

Fenomenul „on întârziat" desemnează întârzierea în obţinerea efectului dorit la prima administrare de dimineaţă, pacienţii necesitând o doză mai mare de levodopa (5).

Factorul major de risc pentru diskinezia de doză maximă este gradul de severitate al bolii. În stadiile precoce ale tratamentului cu levodopa, coreea este mai frecventă decât distonia, dar pe parcursul tratamentului anumiţi pacienţi pot dezvolta forme de diskinezie de tip distonic şi mai puţin de tip coreic (3,8).

Diskinezia difazică a fost descrisă ca fenomen D-I-D (distonie-îmbunătăţire-distonie). Pacienţii prezintă diskinezia ca tip de distonie, mişcările coreice sau combinaţia celor două tipuri (2,3,4,8).

Diskinezia simultană cu parkinsonismul se referă la răspunsul diferit la terapia cu Levodopa în diferite părţi ale corpului datorită sensibilităţii variabile a receptorilor dopaminergici din striat în diferite zone somatotopice (1,5,7,8).

Yo-yo-ing este o combinaţie între diskinezie şi fluctuaţie. Pacientul răspunde repede la o doză de levodopa cu diskinezie de doză maximă urmată de un „wearing-off" predictibil (4,8).

Pentru fiecare efect advers se precizează numărul de pacienţi, vârsta de debut a bolii, durata tratamentului şi doza de levodopa până la apariţia efectului inadecvat.

REZULTATE

După 3 ani de tratament eficienţa preparatelor de levodopa a fost evaluată la 68%, iar după 5 ani la 26% (tab. II).

Fluctuaţiile alarmante au apărut în lotul studiat după o perioadă de cel puţin 3 ani, la o doză de levodopa în jurul valorii de 750 mg/zi (fig. 2).

Coreea a apărut relativ precoce (2,9 ani) la doze mici de levodopa (600 mg/zi) (fig. 3). Celelalte diskinezii s-au manifestat după cel puţin 4 ani de tratament, la doze de peste 750 mg/zi (fig. 4).

TABELUL II

Eficienţa preparatelor de levodopa

Intervalul de timp	6 luni	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani	peste 5 ani
Nr. total pacienţi	116	98	88	62	46	36	30
Rez. favorabile (nr. pacienţi)	116	92	78	42	24	12	8
Rez. favorabile (procentual)	100%	94%	89%	68%	52%	33%	26%

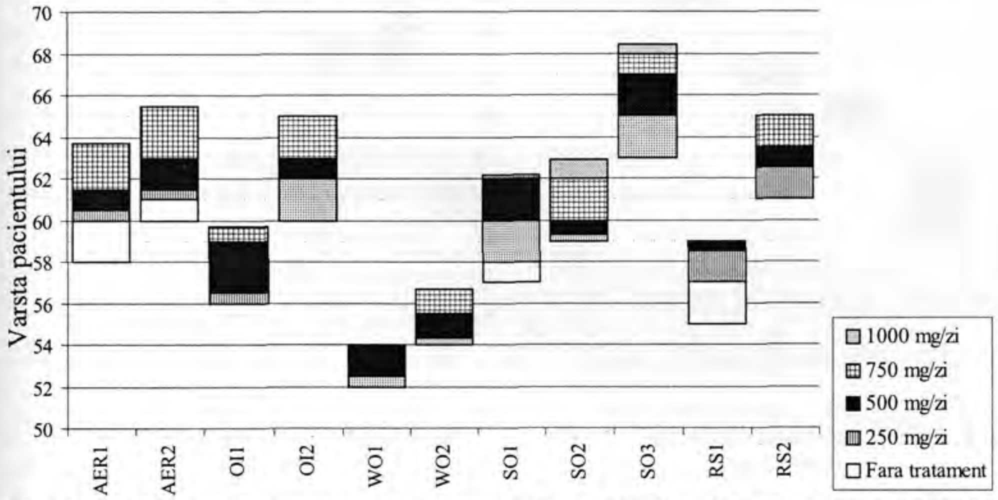


Fig. 2. Studiul absenţei episodice a răspunsului (AER1 şi AER2) al fenomenului „on întârziat" (OI1, OI2), al fenomenului „wearing off" (WO1, WO2), „sudden-off" (pacienţii SO1-SO3) şi al răspunsului scăzut după o masă proteică (pacienţii RS1, RS2)

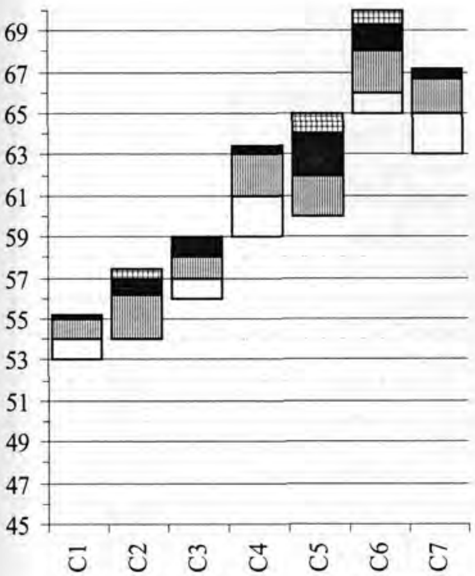


Fig. 3. Studiul coreei

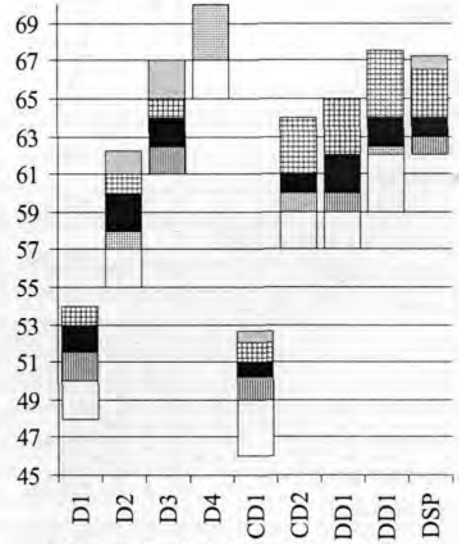


Fig. 4. Studiul distoniei (D1-D4), al combinaţiei coree-distonie (CD1, CD2), al diskineziei difazice (DD1, DD2) şi al diskineziei simultane cu parkinsonismul (DSP)

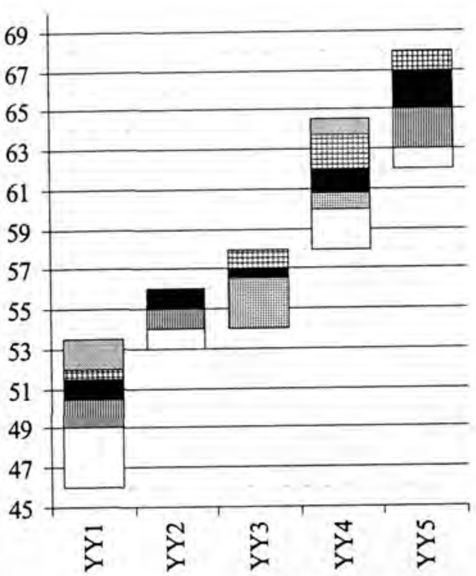


Fig. 5. Studiul combinaţiei diskinezie-fluctuaţie (yo-yo-ing)

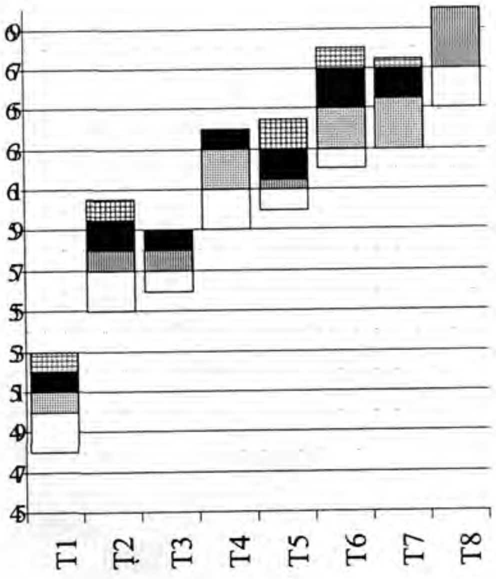


Fig. 6. Studiul toxicităţii (efecte adverse mentale)

TABELUL III

Corelaţia dintre efectele secundare şi doza de levodopa

Fluctuaţii	Nr	Vârsta medie	Durata medie a tratamentului	Doza medie de levodopa (mg)
- wearing-off	6	56,1 ani	3,5 ani	750
- sudden-off	3	59,6 ani	4,5 ani	916
- abs.episodică a răspunsului	2	59 ani	4,1 ani	750
- on întârziat	2	58 ani	4,3 ani	750
- răspuns mai scăzut după o masă proteică	2	58 ani	3 ani	625
Diskinezii				
- coreea	7	58,1 ani	2,9 ani	607
- distonia	4	57,2 ani	4,1 ani	875
- combinaţia coree-distonie	2	51,5 ani	4,3 ani	875
- diskinezia difazică	2	58 ani	5,7 ani	750
- diskinezia simultană cu parkinsonismul	1	62 ani	5,2 ani	1000
Yo-Yo-ing	5	54,6 ani	4 ani	800
Efecte adverse mentale	8	58,5 ani	3,6 ani	687

Efectele adverse mentale s-au manifestat după 3 ani de tratament la doze relativ mici de levodopa (fig. 6).

DISCUŢII

Sinteza datelor este prezentată în tabelul de mai sus (tab. III) cu evidenţierea efectelor secundare pe număr de pacienţi, durata şi doza tratamentului cu levodopa.

CONCLUZII

Fluctuaţiile alarmante au apărut în lotul studiat după cel puţin 3 ani de tratament, la o doză de levodopa + IDD în jurul valorii de 750 mg/zi.

Coreea a apărut relativ precoce (2,9 ani) la doze mici de levodopa + IDD (600 mg/zi).

Celelalte diskinezii s-au manifestat după cel puţin 4 ani de tratament, la doze de peste 750 mg/zi.

Efectele adverse mentale s-au manifestat după 3 ani de tratament, la doze relativ mici de levodopa.

La acelaşi pacient pot apare mai multe efecte adverse, în funcţie de doză şi de ritmul de administrare.

BIBLIOGRAFIE

1. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A. Levodopa in The Treatment Of Parkinson's Disease: A Consensus Meeting. *Mov Disord* 1999; 14: 911-913.
2. Chase T, Oh JD. Striatal Mechanisms and Pathologies of Parkinsonian Signs and Motor Complications. *Ann Neurol* 2000; 47 (suppl. 1): 122-130.
3. Colosimo C, DeMichele M. Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: Pathophysiology and Treatment. *Eur J Neurol* 1999; 6: 1-21.
4. Fahn S, Is Levodopa Toxic? *Neurol* 1996; 47 (suppl. 3): 184-195.
5. Grandas F, Galiano ML, Taberno C. Risk Factors for Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *J Neurol* 1999; 246: 1127-1133.
6. Koller WC. Levodopa in ihe Treatment if Parkinson's Disease. *Neurol* 2000; 55 (suppl. 4): 2-7.
7. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chama P, Sera G, Rodriguez M, Olanow CW. The Evolution and Origin of Motor Complications in Parkinon's Disease. *Neurol* 2000; 55 (suppl. 4): 13-19.
8. Olanow CW, Obeso JA. Preventing Levodopa-Induced Diskinesia. *Ann Neurol* 2000; 47: 167-178.

NOUTĂŢI

FUMATUL ŞI HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS C

Un recent studiu realizat în Franţa a urmărit o posibilă asociere între fumat şi leziunile histologice hepatice din hepatita cu virus C. Studiul a inclus 244 pacienţi (152 bărbaţi şi 92 femei) cu vârsta medie de 45,9 ani. A fost monitorizat numărul de ţigări/zi timp de 6 luni, anterior efectuării puncţiei biopsie hepatică. S-a utilizat scorul Metavir pentru cuantificarea activităţii histologice. 62% din pacienţii nefumători şi 81,7% din cei fumători (>15 ţigări/zi) au prezentat activitate histologică moderată sau severă. Vârsta>50 de ani, consumul cronic de alcool (>20g/zi) şi tabagismul (>15 ţigări/zi) sunt factori independenţi direct asociaţi cu gradul de activitate histologică. Nu s-a constatat o legătură directă între numărul de ţigări/zi şi severitatea fibrozei. Rezultatele studiului sugerează că fumatul poate agrava leziunile histologice din hepatita cronică cu virus C şi că bolnavii ar trebui sfătuiţi să renunţe sau cel puţin să reducă numărul de ţigări/zi (Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C, *Gut* 2002; 52: 126-129).

Ingrid Popa

EPILEPSIA ÎN DIFERITE FORME DE PARALIZIE CEREBRALĂ

Georgeta Diaconu[1], **M. Burlea**[2], **Ioana Grigore**[1], **Mariana Frasin**[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Pediatrie
2 Clinica a V-a Pediatrie
Spitalul Clinic de Copii "Sf. Maria" Iaşi
3 Laboratorul de Explorări Funcţionale

EPILEPSY IN DIFFERENT TYPES OF CEREBRAL PALSY (Abstract): Epilepsy (E) is common in all types of cerebral palsy (CP) and in some varieties it is the rule. The aim of this study is to evaluate the nature, course and prognosis of seizures in patients with E and CP. Clinical observations were performed on a group of 109 patients, from 2,5 to 17 years of age, 2/3 associated mental retardation. The results proved that all types of seizures can be observed at the patients with CP and the epileptic attacks can be controlled in most cases with polytherapy.

Key words: EPILEPSY, CEREBRAL PALSY, MENTAL RETARDATION, POLYTHERAPY

Paralizia cerebrală (PC) este o afecţiune cronică a mişcării şi posturii, fiind cea mai comună cauză a disfuncţiilor motorii la copil. PC se poate manifesta sub formă spastică, distonic-dischinetică, ataxică sau mixtă, fiind frecvent însoţită de retard mental, epilepsie (E) şi deficite senzoriale. Datele din literatură arată o incidenţă globală de 25-48% a E, unele forme de PC având o rată mare de apariţie a crizelor epileptice (1,2,6). Uneori, E poate fi singurul semn al unei PC. Tipul de E este diferit în funcţie de localizarea SNC a focarului epileptogen, dar şi în funcţie de gradul de maturare al SNC în momentul acţiunii factorului etiologic. Numeroase studii cu privire la factorii de risc pentru E la pacienţii cu PC, au arătat că factorii prenatali şi genetici stau la baza atât a PC cât şi a crizelor epileptice când aceastea coexistă (1,7). De asemenea, predispoziţia familială pentru E nu este neobişnuită printre copiii cu PC şi crize epileptice. În numeroase lucrări este subliniată semnificaţia predispoziţiei genetice, nu numai în E generalizată primară, dar şi în cea cu leziuni organice cerebrale (2). Astfel, este susţinută opinia conform căreia episoadele paroxistice epileptice rezultă din interacţiunea factorilor endogeni genetici şi exogeni (2). Combinaţia PC şi retard mental pare a fi asociată cu o mai mare posibilitate de producere a E (1,7). Acest studiu a fost conceput pentru a evalua natura, evoluţia şi prognosticul crizelor epileptice la copiii cu PC.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 109 pacienţi, cu vârste între 2,5 - 17 ani, diagnosticaţi cu PC şi E. Formele de PC la copiii urmăriţi, în ordinea frecvenţei, au fost: tetraplegie spastică (37%), diplegie spastică (30%), hemiplegie spastică (22%), mixtă (10%) - tabelul I. Aproximativ 2/3 din pacienţii studiaţi au asociat retard mental (fig. 1). Bolnavii au fost urmăriţi pe o perioadă de 38 luni. Chestionare standardizate au urmărit dezvoltarea neuromotorie pe etape de vârstă, forma şi vârsta de debut a crizelor epileptice, istoricul familial de E, traseul EEG, anomalii evidenţiate la CT, tratamentul anticonvulsivant şi evoluţia clinică a E. Vârsta de debut a crizelor convulsive a fost legată de tipul de PC: la copiii cu tetraplegie, vârsta medie de debut a fost de 8 luni, iar în grupul cu hemiplegie a fost de 5 ani; 27 pacienţi au prezentat status epileptic în antecedente. În ceea ce priveşte terapia anticonvulsivantă, cele mai utilizate droguri antiepileptice (DAE), în mono sau politerapie, au fost valproatul de sodiu (VPA), lamotrigina (LTG) şi carbamazepina (CBZ), topamaxul, etosuximidul, fenobarbitalul şi clonazepamul fiind utilizate doar la un grup restrâns de copiii (fig. 2).

REZULTATE

La bolnavii luaţi în studiu, crizele au fost încadrate după caracteristicele electroclinice în acord cu clasificarea International League Against Epilepsy (1989). Astfel, tipurile de crize identificate, în ordinea frecvenţei, au fost: generalizate tonico-clonice, spasme infantile, crize parţiale cu semiologie motorie şi complexă, mioclono-astatice, absenţe atipice (fig. 3). Distribuţia formelor de E a variat cu tipul de PC (tab. II).

TABELUL I
Forme de PC la pacienţii studiaţi

Tipul de PC:	Nr de pacienţi:
Tetraplegie spastică	40 (37%)
Diplegie spastică	33 (30%)
Hemiplegie spastică	25 (23%)
Mixtă	11 (10%)

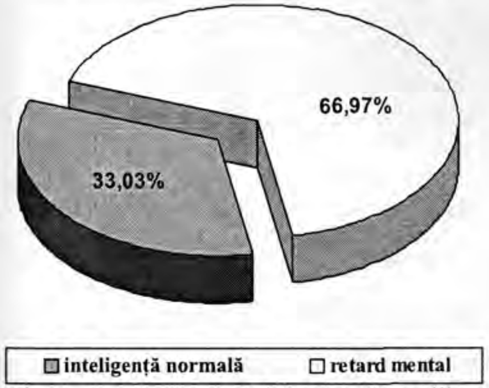


Fig. 1. Asocierea retardului mental la copiii cu PC

În ceea ce priveşte terapia anticonvulsivantă, monoterapia a fost utilizată la 23 (21,1%) din cazuri, iar politerapia la 86 (78,9%). Pacienţii cu tetraplegie şi hemiplegie spastică au necesitat mai frecvent politerapie 44,18% şi, respectiv 26,75% (fig. 4). O perioadă de 18 luni fără crize s-a înregistrat la 19 (17,43%) copii; 59 (54,12%) copii au prezentat o scădere semnificativă a crizelor; 31 (28,45%) cazuri nu au înregistrat nici o îmbunătăţire.

DISCUŢII

La copiii cu PC cuprinşi în studiu, E a fost caracterizată prin debut la o vârstă mică şi prin crize generalizate de origine focală sau multifocală, în particular sindromul West, cu un prognostic nefavorabil. Distribuţia formelor de epilepsie a variat cu tipul de PC. Astfel, crizele parţiale au fost cele mai frecvente atacuri de epilepsie la bolnavii cu hemiplegie spastică (78,02%), în timp ce crizele generalizate tonico-clonice au fost forma cea mai comună în PC diplegică şi tetraplegică (69,38%). De asemenea, la copiii cu tetraplegie spastică a fost obser-

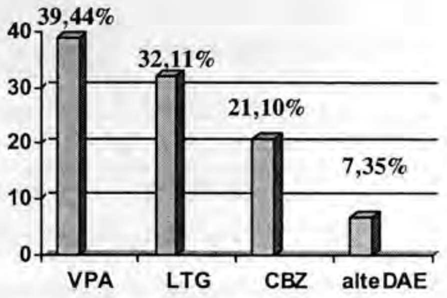


Fig. 2. Droguri antiepileptice utilizate la pacienţii studiaţi

TABELUL II

Distribuţia formelor de epilepsie în funcţie de tipul de PC

Tipul de epilepsie	Tipul de PC :			
	tetraplegie	diplegie	hemiplegie	mixtă
E. generalizată cu crize tonico-clonice	15 (30,61%)	19 (38,77%)	12 (24,49%)	3 (6,13%)
E. parţială cu semiologie motorie	2 (18,18%)	4 (36,36%)	4 (36,36%)	1 (9,10%)
E. parţială cu semiologie complexă	3 (25%)	4 (33,34%)	5 (41,66%)	-
Sd. West	15 (62,5%)	3 (12,5%)	2 (8,33%)	4 (16,67%)
E. cu crize mioclono-astatice	3 (37,5%)	2 (25%)	1 (12,5%)	2 (25%)
E. cu absenţe atipice	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)

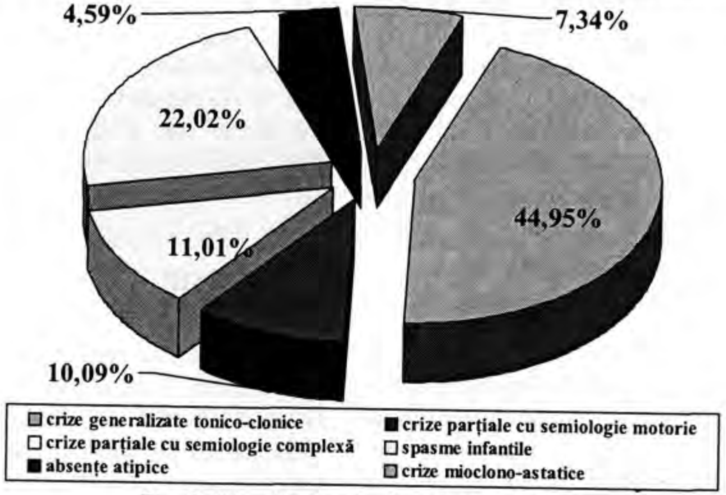


Fig. 3. Tipurile de crize la bolnavii cu PC

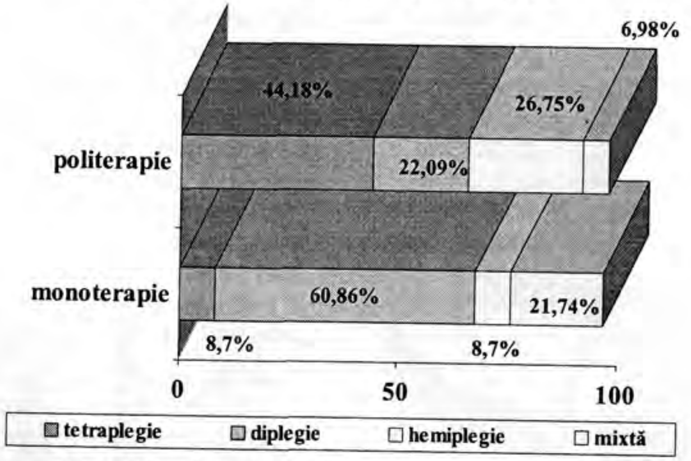


Fig. 4. Terapia antiepileptică la pacienţii studiaţi cu PC

vată o incidenţă crescută a sindromului West (62,5%) şi a E cu crize mioclono-astatice (37,5%). Pacienţii cu PC şi retard mental au fost de două ori mai predispuşi la E decât cei cu inteligenţă normală. Rezultatele studiului nostru susţin concluziile altor lucrări (1,4,5) conform cărora crizele epileptice sunt mai greu de controlat la copiii cu leziuni cerebrale, politerapia fiind necesară la 78,9% din pacienţi. Cel mai frecvent au necesitat politerapie pacienţii cu tetraplegie şi hemiplegie spastică (70,27%). Din 109 copii cu PC şi E, 17,43% au avut o perioadă de remisiune de 18 luni, rată comparabilă cu cea raportată de Aksu (14%) şi Delgado (12,9%). Frecvenţa crizelor a înregistrat o scădere semnificativă la 54,12% din pacienţi, iar la 28,45% a rămas neschimbată. Dintre cei la care rata atacurilor epileptice nu s-a modificat aproximativ 1/3 aveau hemiplegie spastică, această formă de PC fiind identificată ca factor de risc pentru recurenţa crizelor.

CONCLUZII

1. Toate tipurile de crize epileptice pot fi prezente la pacienţii cu PC, crizele generalizate tonico-clonice şi cele parţiale fiind cele mai frecvente. În mod particular a fost observată o incidenţă crescută a sindromului West la copiii cu tetraplegie spastică.

2. Asocierea PC cu retardul mental reprezintă un factor de risc în apariţia E. Pentru cei cu retard mental există o mai mare probabilitate să aibă E dacă au şi PC, iar cei cu PC sunt mai predispuşi la E dacă au şi retard mental.

3. Terapia antiepileptică ridică multe probleme la aceşti copii pentru că tipul de PC reprezintă un factor de agravare şi de prognostic negativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Aicardi J. Epilepsy in brain-injured children. *Develop Med Child Neurol* 1990 ; 33 : 191-202.
2. Aksu F. Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. *Develop Med Child Neurol* 1990 ; 32 : 661-668.
3. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinnuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 1996 ; 97 : 2.
4. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Develop Med Child Neurol* 1997 ; 39 : 659-663.
5. Hosking G, Miles R, Winstanley P. Seizures in patients with cerebral palsy. *Develop Med Child Neurol* 1990 ; 32 : 1026-1027.
6. Mrabet A, Bouterra M, Gouider R. Epilepsy and cerebral palsy. *Epilepsia* 1993 ; 34 : Suppl 19.
7. Stephenson JBP. Cerebral Palsy. In : Engel JJr, Pedley TA eds. *Epilepsy : A Comprehensive Textbook*. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1997.

NOUTĂŢI

TERAPIA ANTIBIOTICĂ DUPĂ INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Infecţia cu Chlamydia Pneumoniae a fost mai de mult implicată în patogenia aterosclerozei umane. În articolul de faţă sunt prezentate rezultatele unui grup de cercetători din Germania, care au publicat recent în *Circulation* efectele tratamentului cu roxitromicină în reducerea mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare post infarct miocardic acut. 433 pacienţi au fost trataţi cu roxitromicină 300 mg. şi 433 cu placebo, timp de 6 săptămâni şi au fost ulterior urmăriţi timp de 12 luni. Mortalitatea totală calculată după 12 luni a fost de 6,5% în grupul tratat cu roxitromicimă, faţă de 6% în grupul tratat cu placebo ; deoarece nici alte aspecte ale morbidităţii cardiovasculare nu au fost influenţate semnificativ de schema de tratament cu roxitromicină, aceste date infirmă utilitatea unui tratament cu macrolide la pacienţii care au suferit un infarct miocardic acut (Zahn R et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction – a prospective randomized study. *Circulation* 2003 ; 107 (9) : 1253).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

RECONSTRUCŢIA MÂINII PRIN TRANSFER LIBER MICROCHIRURGICAL DE DEGETE DE LA PICIOR

T. Stamate, A.R. Budurcă, Oana Hermeziu
Universitatea de Medicină si Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă
Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi
Clinica de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă

HAND RECONSTRUCTION BY MICROSURGICAL FREE TOE TRANSFER (Abstract): Reconstruction of complex hand mutilations with multidigital or thumb amputations are best treated with microsurgical toe transfers. We present the results of the first 15 cases operated by the first author, of which 12 are thumb reconstructions (6 great toe and 6 second toe transfers) and 3 long fingers recosntructions with combined second and third toe transfers. There were no microsurgical complications. Cortical integration and functional integration was achieved for all transferred toes, with discriminatory sensibility (m2PD between 5 and 13 mm) and active mobility range between 30 and 60°. **Key words**: TOE TO HAND, HAND RECONSTRUCTION, MICROSURGERY

Mâna, considerată pe bună dreptate "prelungirea minţii", este un organ complex a cărui funcţionalitate este dependentă direct de propria sa integritate structurală. Gestul cel mai util - prehensiunea - necesită opoziţia dintre police pe de o parte şi degetele 2-5 pe de alta. Absenţa oricărei componente care participă la realizarea penselor polici-digitale alterează sever funcţia mâinii. Din păcate însă, accidentele de muncă ne pun din ce în ce mai frecvent în faţa unor cazuri soldate fie cu amputaţia completă a policelui, fie a tuturor degetelor lungi (D2-D5) ori - mai grav - a tuturor razelor digitale, situaţie în care pe paleta metacarpiană restantă trebuie refăcute ambele componente ale pensei polici digitale. Când replantarea razelor digitale amputate este posibilă rezultatele în plan estetic şi funcţional sunt considerate a fi cele mai bune. Deşi la Centrul Pilot "S.O.S. MÂNA" de la Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi s-au efectuat în ultimii 10 ani peste 350 de replantări de mâini şi degete amputate cu o rată de reuşită de 82% (printre cele mai bune din lume !) există încă medici chirurgi (generalişti sau ortopezi) care fie din lipsa de informare fie din alte varii motive refuză trimiterea cazurilor în urgenţă la un centru specializat condamnând în mod nejustificat pacienţii cu amputaţii digitale sau ale mâinii la a rămâne condamnaţi la un handicap fizic şi psihic foarte grav. Astfel se explică frecvenţa încă destul de mare a cazurilor care necesită reconstrucţia secundară fie a policelui (care asigură aproximativ 50% din funcţia mâinii) fie a razelor digitale lungi - mai ales în amputaţiile trans-metacarpiene M2-M5.

Progresele microchirurgiei din ultimele trei decenii au dus la abandonarea progresivă a tehnicilor clasice de reconstrucţie a degetelor (Nicoladoni, Filatov migrator, plastia italiană, lamboul Colson etc.) - toate grevate de dezavantajele unei lungi imobilizări şi a multiplelor etape operatorii cu rezultate mediocre în plan funcţional şi estetic - în favoarea *trasferului liber (microchirurgical) de degete de la picior*, singurul capabil de o reconstrucţie a razei digitale într-un singur timp operator cu o structură asemănătoare cu cea specifică mâinii care oferă rezultate forte bune în plan funcţional şi acceptabile estetic.

TABELUL I
Cazurile operate

Leziune	Cazuri	Operaţie
Amputaţie police	12	6 Transferuri haluce 6 Transferuri D2
Amputaţie pluridigitală	3	3 Transferuri "în bloc" D2-D3

Autorii prezintă 15 cazuri de reconstrucţie a mâinii prin transferuri microchirurgicale de degete de la picior efectuate de primul autor (T.S.), 12 cazuri pentru reconstrucţia policelui şi 3 pentru amputaţia transmetacarpiană M2-M5 sau trans-F1 a degetelor lungi 2-5.

CAZUISTICA

În cadrul Centrului Pilot "SOS Mâna" de la Spitalul de Urgenţe Iaşi au fost efectuate 15 reconstrucţii microchirurgicale pentru mutilaţii complexe ale mâinii cu amputaţii ale policelui în 12 cazuri şi absenţe pluridigitale la 3 pacienţi.

Vârsta pacienţilor a fost cuprinsă între 17 şi 42 ani cu o medie de 29. Toţi pacienţii au fost bărbaţi şi cu o singură excepţie, au

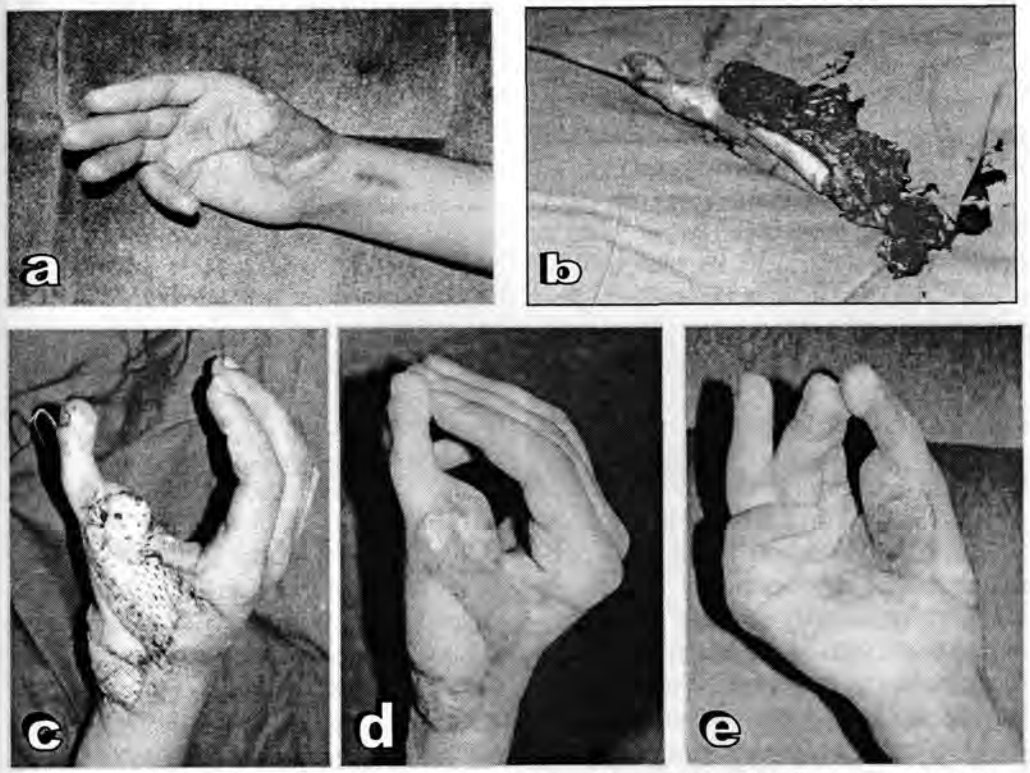


Fig. 1. Reconstrucţia policelui prin transferul microchirurgical al D2 de la picior. a) stadiul preoperator ; b)degetul 2 de la picior izolat c) aspect postoperator imediat : grefele de piele completează acoperirea cutanată ; d) opozabilitatea policelui reconstruit în raport cu razele D2-D5 redobândită la 2 luni ; e) pensele polici-digitale posibile

fost victimele unor accidente de muncă produse în industria de prelucrare a lemnului. Un singur pacient a suferit o amputaţie a în timp ce încerca să aprindă o petardă artizanală în copilărie.

Intervalul scurs de la accident la momentul reconstructiv a fost cuprins între 5 şi 19 luni pentru accidentele de muncă şi respectiv 9 ani pentru cazul de amputaţie în copilărie.

În cazurile de reconstrucţie a policelui, în alegerea piciorului şi degetului donor s-a ţinut cont în primul rând de nivelul de amputaţie, dar şi de aspectul degetelor piciorului şi de preferinţă pacientului. În cele 6 cazuri de amputaţie a policelui la nivelul articulaţiei metacarpo-falangiene sau mai distal a fost preferat halucele datorită rezistenţei mecanice mai mari .

Pentru celelalte 6 cazuri cu amputaţii mai proximale ale policelui (1/3 , 1/2 prox. M1) pentru o bună reconstrucţie a lungimii policelui s-a preferat transferul microchirurgical al degetului 2 de la picior (fig. 1).

Pentru cale trei reconstrucţii ale degetelor lungi, în două cazuri amputaţiile au fost la nivel metacarpian ; într-un caz degetele 2-4 fiind amputate la nivelul falangelor proximale F1 (D2-D3) şi a articulaţiei metacarpo-falangiene (AMF3) (fig. 2).

În 12 din cele 15 cazuri a fost preferat ca donor piciorul homolateral şi numai în două cazuri a fost ales piciorul controlateral. În toate cazurile disecţia zonei donatoare s-a efectuat în câmp exsang, sub garou pneumatic, cu includerea în lambou a pediculului arterio-venos pedios şi a uneia sau a două vene superficiale dorsale. Pentru fiecare deget transferat s-au prelevat ambii nervi plantari, precum şi a tendoanelor flexoare şi extensoare corespunzătoare.

Aprecierea lungimii scheletului metatarso-falangian conţinut în lamboul compozit ridicat de la piciorul donator s-a făcut pentru police (12 cazuri) după scala Merle iar pentru ridicarea în bloc a două degete de la picior pentru reconstrucţia razelor digitale lungi ale mâinii (3 cazuri) s-a ţinut cont de nevoia de lungime pentru refacerea pensei cu policele existent pe mâna mutilată.

Testul Allen a precedat ridicarea lamboului compozit - controlând astfel calitatea disecţiei şi viabilitatea tuturor structurilor dependentă de axul vascular pedios izolat .

Fixarea metatarsianului sau a falangei degetului de la picior conţinut în lamboul compozit pe bontul osos al razei digitale de la mână s-a făcut prin osteosintezare simplă „în X” cu două broşe Kierschner.

Anastomoza arterei pedioase din lambu s-a făcut în toate cazurile la artera radială (termino-lateral sau termino-terminal) şi s-au coaptat venele comitante. După verificarea revascularizării arteriale degetelor transferate au fost efectuate tenorafiile extensoare urmate de anastomozarea a două vene superficiale de drenaj conţinute în lamboul transferat de la picior la două vene superficiale aflate în aria de recepţie de la mână.

Tenorafia flexorilor a fost urmată de sutura epineurală a nervilor degetului de la picior la bonturile nervilor colaterali digitali corespunzători razei digitale astfel reconstruite.

Pentru scurtarea timpului operator în toate cazurile s-au abordat simultan cu două echipe operatorii atât zona donatoare cât şi cea receptoare. În timp ce echipa A face disecţia la picior, echipa B pregăteşte structurile receptoare la mână (bont osos, tendoane, artere, vene, nervi). După ridicarea lamboului de la picior (care conţine unul sau două degete) echipa B – care a terminat pregătirea structurilor receptoare la mână – trece la picior şi asigură închiderea zonei donatoare (realizată de regulă prin sutură directă), iar echipa A execută fixarea osoasă (asteosinteza) degetului importat de la picior pe bontul osos al razei de reconstruit la mână, timpii microchirurgicali (anastomozele vasculare : artera pedioasă la artera radială, venele comitante pedioase la comitantele radiale, venele superficiale din lambou la venele superficiale de la mână ; sutura epineurală a nervilor degetului de la picior la colateralii digitali corespunzatori de la mână) şi închiderea tegumentelor – asociată cu lambouri şi grefe de piele.

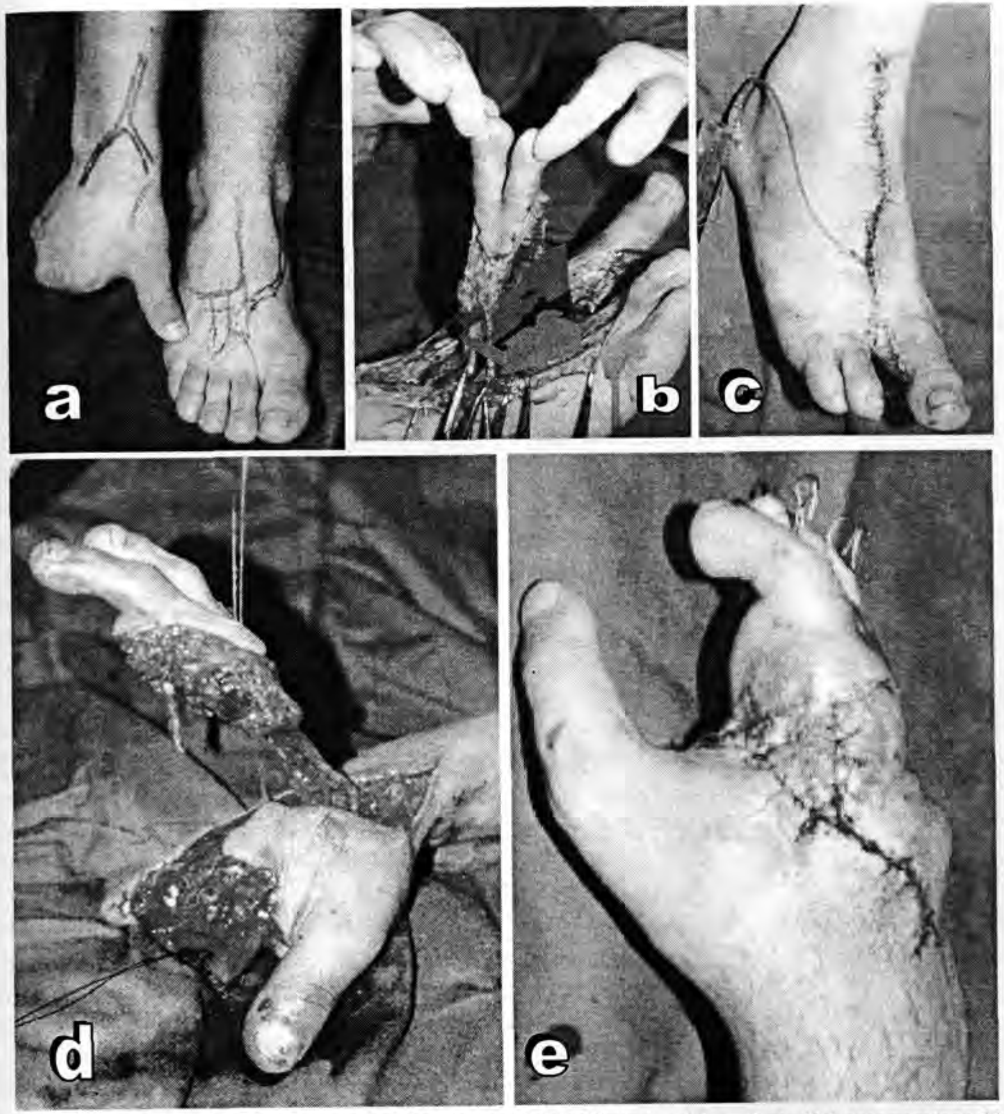


Fig. 2. Reconstrucţia mîinii prin transfer “în bloc” D2-D3 de la picior. a) studiul preoperator ; b) testul Allen ; c) închiderea ZD ; d) anastomoza a. pedioasă la a. radială şi a vv. comitante ; e) pensa polici-digitală reconstruită

Evaluarea la distanţă mai mare de 6 luni postoperator a arătat în toate cazurile integrarea completă a degetelor transferate. Sensibilitatea pulpară investigată prin distanţa de diferenţiere a două puncte (2PD) a fost cuprinsă între 6 şi 15 mm, deci o sensibilitate discriminatorie fină.

Toate cazurile au evoluat fără nici o complicaţie vasculară sau septică. Într-un singur caz s-a înregistrat o necroză tegumentară pe faţa dorsală a piciorului donor care s-a vindecat spontan prin cicatrizare dirijată.

DISCUŢII

Mutilaţiile posttraumatice ale mâinii reprezintă una dintre cele mai dificile sarcini de rezolvat pentru chirurgul plastician . Aceasta se datorează complexităţii structurale ale razelor digitale care se integrează într-un ansamblu funcţional care defineşte mâna ca un tot unitar, un organ definit ca o prelungire a minţii. Pentru ca mâna să-şi poată îndeplini toate funcţiile ea necesită prezenţa unor raze digitale cu lungimi perfect corelate cu rolul lor biomecanic, solide, mobile, sensibile şi impecabil integrate cortical pe o suprafaţă care ocupă mai bine de 1/3 din proiecţia pe cortex a întregului corp (homunculus-ul motor şi senzitiv). Având o dotare pulpară foarte bogată în receptori senzitivi, structuri de glisare tendinoase asociate cu o biomecanică specifică relizării penselor polici-digitale şi a prehensiunii sferice şi cilindrice degetele mâinilor sunt dificil de reconstruit atât în plan funcţional cât şi estetic.

Nicoladoni a fost primul care a propus la începutul secolului XX reconstrucţia policelui - realizată în mai multe etape - prin crearea unui tub cutanat (dintr-o arie tegumentară de pe abdomen sau torace) care îmbraca prin extremitatea sa liberă (ca un manşon) bontul degetului amputat. După trei saptămâni pedicului tubului cutanat era secţionat şi partea "prinsă" de bontul policelui armată cu os (grefon costal). Neopolicele astfel creat nu avea însă nici mobilitate şi nici sensibilitate, fiind puţin util. Alungirile digitale prin distracţie osoasă propuse de *Matev* şi adâncirile comisurii I sunt utile în special în amputaţiile distale, ce lasă un bont digital suficient de lung.

Dezvoltarea tehnicilor de microchirurgie la finele deceniului VII a secolului XX au permis realizarea primelor operaţii de replantare a degetelor şi mâinilor amputate. Tot microchirurgia a deschis calea transferurilor libere a degetelor de la picior pentru reconstrucţia razelor digitale pierdute de la nivelul mâinii. Astfel primul succes aparţine lui Cobbet care în 1968 a transferat microchirurgical halucele pentru reconstrucţia policelui, iar Bunke a realizat în 1973 primul transfer al degetului 2 de la picior la mână .

Rafinamentul tehnicilor microchirurgicale au dus la exploatarea la maximum a acestei "bănci de ţesuturi" pe care o reprezintă piciorul. S-a ajuns astfel de la transferurile parţiale de haluce – hemipulpă sau unghie - până la transferurile "în bloc" de degete 2-3 pentru reconstrucţia degetelor lungi ale mâinii.

Alegerea degetului donor ţine de particularităţile lor anatomice şi biomecanice, dar şi de preferinţele chirurgului şi ale pacientului. Halucele are marele avantaj de a avea, ca şi policele, doar două falange şi o mare soliditate, la care se adaugă o tehnică de prelevare relativ mai uşoară, dar are dezavantajul de a fi prea gros pentru mână şi mai ales de a crea un prejudiciu estetic deloc de neglijat la nivelul piciorului donor. Mai mult, ridicarea porţiunii distale a primului metatarsian aduce prejudicii serioase sprijunului plantar. De aceea transferul de haluce ridică de regulă un maxim de lungime scheletală care rămâne limitată la coloana falangiană.

Degetul 2 de la picior utilizat în reconstrucţia policelui are dezavantajul de a fi adesea prea subţire şi în plus are trei falange, ceea ce îl face mai greu de echilibrat biomecanic. Marele său avantaj îl constituie însă absenţa oricărui prejudiciu estetic sau funcţional la nivelul piciorului. În amputaţiile policelui la nivel metacarpian, transferul degetului 2 este singurul care poate

asigura lungimea necesară pentru realizarea penselor polici-digitale (fig. 1) – ridicarea întregului metatarsian 2 fiind posibilă fără a lăsa sechele funcţionale la nivelul zonei donatoare.

Chirurgia reparatorie a mutilaţiilor complexe ale mâinii trebuie privită din două unghiuri de vedere diferite legate de scopul intervenţiei care este fie reconstrucţia policelui (D1) – care reprezintă peste 50% din funcţia mâinii – fie cea a degetelor lungi (D2 - D5).

Reconstrucţia policelui trebuie să răspundă în primul rând necesităţilor funcţionale, dar şi dezideratului estetic. Alegerea tehnicii depinde în primul rând de nivelul amputaţiei. Amputaţiile situate distal de articulaţia metacarpo-falangiană (AMF) beneficiază de transferul microchirurgical de degete de la picior, fie a halucelui, parţial sau total. Transferul microchirurgical al halucelui în reconstrucccţia degetului mare de la mână oferă cele mai bune rezultate în plan funcţional şi estetic datorită asemănării sale structurale cu policele. Absenţa policelui dar cu prezenţa musculaturii tenariene este o bună indicaţie pentru transferul microchirurgical al halucelui deşi acesta va rămâne întotdeauna mai mare, volumul importat putând fi redus fie prin tehnica Morisson *„wraparound"*, fie prin tehnica Foucher *„trimmed toe"*. Transferul degetului 2 de la picior este indicat în amputaţiile proximale ale policelui. Absenţa policelui din treimea distală a metacarpianului I poate fi corectată doar prin transferul a degetului 2 de la picior care oferă o lungime suficientă a scheletului (metatarsianul II) cu o morbiditate redusă a zonei donatoare. Policele reconstruit prin transferul degetului 2 de la picior este intodeauna mai subţire dar reconstituie suficient de bine funcţia. Altfel, amputaţiile mai proximale ale policelui nu pot fi tratate satisfăcător decât prin transpoziţia unui deget lung (20) – de regulă practicându-se policizarea index-ului – sau prin metode osteoplastice clasice (distracţie Matev, osteotomie de alungire, etc.).

Reconstrucţia degetelor lungi D2 – D5 are indicaţii speciale legate în primul rând de necesitatea realizării unei coloane de opoziţie pentru policele indemn (atunci când toate razele 2-5 sunt amputate) şi nu în ultimul de profesia pacientului. Reconstrucţia degetelor lungi din seria 2-5 beneficiază de o paletă largă de tehnici, de la metodele clasice la tehnicile moderne, microchirurgicale, funcţie de numărul şi poziţia degetelor absente, de nivelul amputaţiilor şi de necesităţile funcţionale şi estetice ale pacientului (fig. 2).

Amputaţiile unidigitale cel mai adesea nu necesită reconstrucţie chirurgicală, problemele de ordin estetic fiind mai bine rezolvate cu proteze. Când există însă necesităţi funcţionale deosebite, la pacienţi bine motivaţi (de exemplu un pianist), transferurile libere de degete de la picior oferă soluţia optimă. În situaţii excepţionale, estetica şi funcţia gestuală a mâinii dominante poate fi reconstituită prin transferul unui deget de la mâna controlaterală (Morrison, 1984; Stamate, 2002).

Amputaţiile multidigitale sunt cele care pun cel mai frecvent indicaţia transferurilor „ în bloc" a două sau chiar a trei degete de la picior. Cu cât lipsesc mai multe degete, în special cele radiale, cu atât beneficiile funcţionale oferite de reconstrucţia lor prin transfer microchirurgical al degetelor de la picior sunt mai mari. În alegerea metodei reconstructive, există cel puţin trei opţiuni posibile : a) fie transferul "în bloc" a degetelor 2 şi 3 de la acelaşi picior, b) fie două transferuri doar al degetului 2 de la ambele picioare efectuate la distanţă în timp (Foucher) ; c) fie transferul "în bloc" a degetelor 2 şi 3 de la piciorul ipsilateral asociat cu transferul secundar al degetului 2 de la piciorul controlateral. Transferul „în bloc" a degetelor de la picior pentru reconstrucţia mâinii are avantajul de a aborda o singură zonă donatoare într-o singură şedinţă operatorie, dar prezintă riscul de a prejudicia funcţional piciorul, mai ales dacă se ridică trei degete „în bloc". Efecctuarea în secvenţe difereite a două transferuri libere microchirurgicale a degetului 2 - primul de la un picior şi numai după vindecarea zonei donatoare se practică al doilea transfer de la piciorul celălalt - deşi reconstrucţia mâinii este mai lentă, metoda prezintă o serie de avantaje cum sunt : sechele minime sau nule la zonele donatoare, posibilitatea unei poziţionări mai corecte a celui de-al doilea deget şi chiar a ajustării poziţiei şi a echilibrării primului transfer cu ocazia reintervenţiei (Foucher). Alegerea uneia sau alteia dintre metode depinde atât de particularităţile cazului, cât şi de preferinţele şi experienţa chirurgului.

Cele mai bune rezultate funcţionale se obţin în amputaţiile pluridigitale la nivelul falangelor proximale, care păstrează articulaţii metacarpo-falangiene mobile. Poziţionarea degetelor transferate se face pe bonturile digitale 3 şi 4, la care se poate asocia şi o amputaţie la nivelul bazei metacarpiene a razei 2 pentru a lărgi prima comisură astfel încât să se asigure nu numai efectuarea penselor polici-digitale ci şi o bună prehensiune cilindrică.

Cheia succesului pentru abţinerea unei recuperări cât mai apropiate de funcţia normală a mâinii recnstruite prin transferuri microchirurgicale de degete de la picior constă în stabilirea corectă a indicaţiei operatorii.

Pacienţii tineri, motivaţi, cu amputaţii digitale multiple, vor adera la întreg programul de reeducare funcţională postoperatorie şi vor fi capabili să reintegreze cortical degetele transferate. Pacienţii trecuţi de 40 ani, cu plasticitate corticală redusă, şi care mai păstrează policele şi unul dintre degetele lungi de care se foloseşte, nu vor reuşi reintegrarea funcţională a degetelor transferate de la picior.

Totuşi, reconstrucţia mâinii mutilate posttraumatic prin transfer microchirurgical de degete de la picior reprezintă o soluţie ce oferă o bună şansă de recuperare funcţională unor pacienţi care - lipsiţi de acest tratament chirurgical - riscă să rămână condamnaţi la consecinţele unui handicap fizic important, întotdeauna însoţit de o suferinţă psihică a cărei amploare variază în funcţie de particularităţile personalităţii fiecărui pacient. Chiar dacă metoda - laborioasă şi costisitoare - nu aduce satisfacţii depline în plan estetic ea rămâne singura şansă de reconstrucţie pentru recuperarea funcţională a mâinii cu amputaţii pluridigitale şi cea mai bună soluţie în reconstrucţia policelui.

BIBLIOGRAFIE

1. Buckley PD, Smith PIII, Dell PC. Thumb amputation : A review of reconstructive alternatives. *Microsurgery* 1987 ; 8 : 140-145.
2. American Replantation Mission to China. Replantation surgery in China. *Plast Reconstr Surg* 1973 ; 52 : 476-489.
3. Buncke HJ Jr., Buncke CM, Schultz WP. Immediate Nicoladoni procedure in the rhesus monkey, or hallux-to-hand transplantation utilising microminiature vascular anastomoses. *Br J Plast Surg* 1966 ; 19 : 332-337.
4. Buncke HJ. Toe digital transfer. Clin Plast Surg 1976 ; 3 : 49-57.
5. Cobbett JR. Free digital transfer : Report of a case of transfer of a great toe to replace an amputated thumb. *J Bone Joint Surg* 1969 ; 51B : 677-679.
6. Foucher G, Merle M, Maneaud M, Michon j. Microsurgical free partial toe transfer in hand reconstruction : a report of 12 cases. *Plast Reconstr Surg* 1980 ; 65, 5 : 616-627.

7. Foucher G, Braun FM, Smith DJ Jr. Custom-made free vascularized compound toe transfer for traumatic dorsal loss of the thumb. *J Plast Reconstr Surg* 1991 ; 87 : 310-314.
8. Foucher G, Van Genechten F, Merle M. Toe-to thumb transfers in reconstructive surgery of the hand. Experience with seventy-one cases. *Ann Chir Main* 1984 ; 3 : 124-138.
9. Frykman GK, Morrison WA, Ciurleo A. Functional evaluation of the hand and foot after one-stage toe-to-hand transfer. *J Hand Surg* 1986 ; 11A : 9-19.
10. Gordon L, Rosen J. Free microvascular transfer of second toe ray and serratus anterior muscle for management of thumb loss at the carpometacarpal joint level. *J Hand Surg* 1984 ; 9A : 642-644.
11. Holle J, Frey M. Grip reconstruction by double-toe transplantation in cases of fingerless hand and handless arm. *Plast Reconstr Surg* 1982 ; 69 : 962-968.
12. Leung PC. Thumb reconstruction using second-toe transfer. *Hand* 1983 ; 15 : 15-21.
13. Leung PC. Problems in toe-to-hand transfer. 1983 ; 12 : 377-381.
14. Leung PC. Reconstruction using second-toe transfer. *Hand Clin* 1985 ; 1 : 285-295.
15. Lichtman DM, Ahbel DE. Microvascular double toe transfer for opposable digits case report and rationale for treatment. *J Hand Surg* 1982 ; 7 : 279-283.
16. Lister G. The choice of procedure following thumb amputation. *Clin Orthop* 1985 ; 195 : 45-51.
17. Morrison WA, MacLeod AM. Thumb reconstruction with a free neurovascular wrap-around flap from the big toe. *J Hand Surg* 1980 ; 5 : 575-583.
18. Morrison WA, O'Brien McB, MacLeod AM, Ring finger transfer in reconstruction of transmetacarpal amputations. *J Hand Surg* 1984 ; 9A, 4-11.
19. Pisarek W. Transfer of the third, fourth and fifth toes for one-stage reconstruction of the thumb and two fingers. *J Plast Reconstr Surg* 1990 ; 43 : 244-246.
20. Stamate T, Lazăr AN, Budurcă AR. Policizarea indexului în urgenţă, alternativă la replantare. *Rom J Plast Surg* 1998 ; VI, 2 : 73-79.
21. Stamate T, Tamaş C, Budurca AR, Lazăr AL. Between classic and modern in thumb reconstruction. VIIIth IFSSH Congress, Istanbul, Turcia, 10-14 iunie 2001.
22. Stamate T. Controlateral transfer of the index finger to restore gesture of the right hand. International Congress of Upper Extremity, Hand & Micro Surgery, Corfu, Grecia, 2002
23. Tsai TM, Jupiter JB, Wolff TW. Reconstruction of severe transmetacarpal mutilating hand injuries by combined second and third toe transfer. *J Hand Surg* 1981 ; 6 : 319-328.
24. Valauri FA, Buncke HJ. Thumb and finger reconstruction by toe-to-hand transfer. *Hand Clin* 1992 ; 8 : 551-574.
25. Wei FC, Chen HC, Chuang DC. Aesthetic refinements in toe-to-hand transfer surgery. *Plast Reconstr Surg* 1996 ; 98 : 485-490.
26. Wei FC, Coessens G. Multiple microsurgical toe-to-hand transfer in the reconstruction of severe mutilated hand. A series of fifty-nine cases. *Ann Chir Main Memb Super* 1992 ; 16 : 177-187.
27. Wei FC, El-Gammal TA. Toe-to-hand transfer. Current concepts, techniques and research. *Clin Plast Surg* 1996 ; 23 : 103-116.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

TRATAMENTUL MINIM INVAZIV AL AFECŢIUNILOR CHIRURGICALE ALE ANEXELOR

Cr. Lupaşcu[1], E. Târcoveanu[1], C. Bradea[1], D. Lăzescu[1], Ana-Maria Dascălu[1], C. Lupaşcu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgicală
2 Institutul de Medicină Legală Iaşi

MINIMAL INVASIVE TREATMENT OF THE ADNEXIAL SURGICAL PATHOLOGY (Abstract): Laparoscopic approach has become the "golden standard" in managing a wide range of adnexial sufferings. Most laparoscopic cases allow patients to recover quickly. Conventional ultrasonography appears to be useful in the preoperative selection for this surgery. Conventional pulsed Doppler and colour Doppler sonography proved their importance in the diagnosis of malignancy. The aim of the study is to evaluate the advantages and the limits of the minimal invasive approach in managing surgical adnexial sufferings. A retrospective study was carried on 75 operative laparoscopy cases performed between 1998-2002. Surgical procedures were performed mainly for ovarian cysts (69 cases, 92%), but there were also treated other types of adnexial pathology such as: hydrosalpinx (2), piosalpinx (1), tubal cysts (2), ectopic pregnancy (7), pelvic adherences (7) and one case of hydatid tubal cyst. Types of surgery performed were cystectomy (36), ooforectomy (11), salpingo-ooforectomy (10), fenestration (10), salpingectomy (6), lysis of adhesions (7). The mean operation time ranged between 50 and 80 minutes and the mean postoperative stay was of 3,65 days. **Key words:** LAPAROSCOPIC APPROACH, ADNEXIAL PATHOLOGY, OVARIAN CYST

Accesul larg la examenul echografic a permis diagnosticarea unui număr mare de tumori chistice anexiale, care beneficiază de tratament chirurgical. Eficacitatea abordului celioscopic este incontestabilă prin simplitatea intervenţiei şi confortul optim postoperator pe care îl asigură. Pentru a beneficia de tratament laparoscopic, chisturile ovariene trebuie să îndeplineasca două condiţii:

- să fie de natură organică (cele funcţionale răspund, în general, bine la tratament medical hormonal);
- să fie foarte bine stabilită natura benignă a formaţiunii (oportunitatea abordului celioscopic în afecţiunile maligne este discutabilă, majoritatea chirurgilor preferând laparotomia pentru intervenţiile cu viză oncologică) (10).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea prezintă, pe baza experienţei acumulate în Clinica I Chirurgicală în perioada 1998 - 2002, o serie de aspecte legate de criteriile de selecţie a cazurilor, precum şi avantajele pe care le oferă abordul minim invaziv în tratamentul patologiei benigne anexiale.

În Clinica I Chirurgicală, în perioada studiată, dintr-un total de 119 intervenţii chirurgicale pentru afecţiuni anexiale, 75 au fost realizate prin abord celioscopic. Dintre acestea, majoritatea intervenţiilor (69 - 92%), a fost pentru chisturi ovariene, operaţia fiind efectuată atât electiv cât şi în urgenţă pentru complicaţii ale chisturilor. Într-un caz s-a intervenit pentru evacuarea unui hidrosalpinx, iar în 5 cazuri pentru sarcină extrauterină (SEU) (4 cazuri de SEU ruptă cu hemoperitoneu, un caz SEU + apendicită acută). În două situaţii pacientele au prezentat SEU ruptă şi chist de ovar.

Criteriile de selecţie a cazurilor vizează stabilirea caracterelor de benignitate ale formaţiunii chistice ovariene prin:

- examen anatomo-clinic (formaţiuni chistice, < 7-8 cm, unilaterale, mobile, cu suprafaţă netedă, bine delimitate, cu ritm de creştere lent);
- examen ecografic transabdominal + Doppler color (chisturi lichidiene uniloculare/multiloculare, cu septuri fine, fără vegetaţii intrachistice, indice de pulsatilitate şi de flux scăzute) (3,5,6);
- dozarea CA - 125 (valori normale < 35 UI/ml) (8,9);
- explorare celioscopică intraoperatorie.

De asemenea, precizăm că pacientele tratate celioscopic nu au prezentat tare asociate, care să constituie un factor de risc pentru anestezia generală.

Intervenţiile chirurgicale s-au realizat sub anestezie generală şi intubaţie oro-traheală, cu pacienta fixată în decubit dorsal pe masa de operaţie, în poziţie Trendelenburg la 20-30 grade şi înclinată de partea opusă leziunii la 15-20 grade. Poziţia chirurgului este de partea opusă leziunii, privind în monitorul plasat la picioarele pacientei, iar cea a asistentului cameraman, de partea leziunii. Instrumentarul cuprinde: ac Veress, 2 trocare de 10 mm, telescop (optica 10 sau 30 grade), trocar de 5 mm, reductor de 5 mm, pense atraumatice, hook, aplicator de clipuri, canulă aspirator, trocar de 12 mm şi, eventual, stapler Endo-GIA, sac de extracţie. Se utilizează 3 trocare: un trocar de 10 mm supraombilical pentru videolaparoscop, un trocar de lucru de 10 mm (12 mm, dacă e necesară utilizarea unui stapler Endo-GIA), pe marginea laterală a dreptului abdominal, pe linia ce trece la 4-6 cm deasupra simfizei pubiene şi un trocar de 5 mm, pe marginea dreaptă a muşchiului drept abdominal, de partea opusă, simetric cu precedentul. Explorarea celioscopică trebuie să înceapă întotdeauna cu vizualizarea şi stabilirea caracterelor chistului: dimensiuni, culoare, vegetaţii intrachistice; aspectul lichidului (sero-citrin, hemoragic, tulbure); vascularizaţia chistului şi a structurilor adiacente; prezenţa complicaţiilor (torsiune, fisurare, ruptură) (4). Criteriile de malignitate care contraindică abordul celioscopic şi recomandă laparotomia pentru continuarea intervenţiei sunt: prezenţa vegetaţiilor intra/extrachistice; vascularizaţia anarhică pe suprafaţa chistului; lichid tulbure în interior; zone opace observate prin transparenţa peretelui chistic (mase solide în interior).

Se continuă cu explorarea ovarului controlateral, uterului, anexelor şi peritoneului pelvin, spaţiilor parieto-colice, diafragmului şi ficatului, pentru decelarea patologiei asociate. Au fost astfel diagnosticate şi tratate în aceeaşi şedinţă operatorie: apendicită acută - 9, apendicită cronică - 6, fibrom uterin - 3, litiază veziculară - 6, sindrom aderenţial pelvin - 7, SEU - 2, patologie tubară - 5: hidrosalpinx, piosalpinx, chist salpinge, chist hidatic salpinge. Intervenţiile chirurgicale s-au realizat: electiv în 52 cazuri şi în urgenţă, la 23 cazuri, pentru: chist torsionat - 4, chist hemoragic rupt - 7, chist+SEU la 2 cazuri, chist+apendicită acută şi SEU ruptă la câte 4 cazuri, fisurare şi SEU+apendicită acută la câte un caz. Tipurile de intervenţii efectuate sunt ilustrate în tabelul III. S-a utilizat, de regulă, antibioprofilaxie la inducţia anestezică, tratament anticoagulant şi drenaj al spaţiului Douglas, menţinut timp de 2 - 3 zile postoperator.

TABELUL I

Constătarile examenului clinic (75 cazuri)

Manifestări clinice	Nr. / Procent
Dureri pelvine	33 / 44%
Tulburări hormonale (ciclu neregulat, acnee persistentă, hirsutism)	17 / 22,6%
Formaţiune palpabilă abdominală sau la examen genital (formaţiune chistică de peste 10 cm diametru)	11 / 14,6%
Fără acuze subiective	33 / 44%

TABELUL II

Constatările examenului ecografic (67 cazuri)

Diagnostic echografic	Nr. / Procent
Chisturi uniloculare anecogene	34 / 50,74%
Chisturi uniloculare hipoecogene	12 / 17,9%
Chisturi multiloculare	10 / 14,9%
Vegetaţii intrachistice	1 / 1,49%
Chisturi cu ecostructură mixtă	2 / 2,98%
SEU – imagine tipică ecografică	2 / 2,98%
Fără leziuni decelabile ecografic	6 / 8,95%

REZULTATE

Bolnavele operate au avut vârsta cuprinsă între 15 şi 63 ani, cu o medie de 30 ani. Repartiţia pe grupe de vârstă arată că: 38 paciente au avut vârsta sub 30 ani; 16 între 31 şi 40 ani; 10 între 41 şi 50 ani; 6 peste 51 ani. 82,5% dintre bolnave se aflau în perioada fertilă. Datele privitoare la anamneză şi la examenul clinic sunt ilustrate în tabelul I. În nici un caz examenul clinic nu a evidenţiat prezentă de lichid liber în cavitatea peritoneală.

În 17,4% din cazuri, pacientele au solicitat intervenţia chirurgicală în urma eşecului tratamentului hormonal. 23 cazuri au constituit urgenţe chirurgicale. Examenul ecografic preoperator a orientat diagnosticul în majoritatea cazurilor (81,33%), fiind confirmat ulterior de explorarea laparoscopică. Constatările ecografice sunt detaliate în tabelul II. Examenul ecografic preoperator nu a fost efectuat în 8 cazuri (este cazul unor paciente la care s-a intervenit pentru un tablou clinic sugestiv pentru apendicită acută sau colecistită acută, prezenţa chistului ovarian fiind o descoperire intraoperatorie). În 6 cazuri, examenul echografic nu a decelat prezenţa formaţiunii (chist rupt, fisurat, SEU ruptă).

Pentru rezolvarea problemelor de patologie asociată, s-au realizat 16 apendicectomii, 7 adeziolize pelvine, 6 colecistectomii şi tot atâtea salpingectomii, 4 ablaţii SEU, 2 miomectomii, câte o neosalpingectomie şi o histerectomie totală cu anexectomie unilaterală celioasistată.

TABELUL III

Tipul intervenţiilor chirurgicale efectuate (75 cazuri)

Tipul de intervenţie	Nr. cazuri
Chistectomie	36
Ovarectomie	11
Fenestraţie	10
Anexectomie	10
Salpingectomie	6
Puncţie, aspiraţie, citologie	2

TABELUL IV

Complicaţii peroperatorii survenite

Complicaţii peroperatorii	Nr. cazuri
Emfizem subcutanat	1
Sângerare la orificiul de trocar	2
Sângerare abundentă la nivelul chistului, cu conversie	1
Puncţionarea unui piosalpinx, cu pelviperitonită şi conversie	1
Chist malign confirmat anatomopatologic extemporaneu (s-a practicat anexectomie bilaterală + chimioterapie şi „second-look" la 1 an – negativ)	1

Durata medie a intervenţiilor a fost de 50-80 minute. Chisturile operate aveau dimensiuni cuprinse între 30 şi 144 mm, cu un diametru mediu de 71 mm. Complicaţiile peroperatorii sunt descrise în tabelul IV.

Durata de spitalizare a fost de 2-7 zile, cu o medie de 3,65 zile. Nu s-au semnalat complicaţii la distanţă.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Remarcăm importanţa diagnostică a examenului echografic în sindromul dureros abdominopelvin la femeia tânără, şi, mai ales, a laparoscopiei, care confirmă diagnosticul şi permite realizarea gestului chirurgical minim invaziv (1,2,10). De asemenea, subliniem rolul examenului echo Doppler în precizarea diagnosticului preoperator de malignitate (8,9).

Se observă preferinţa pentru intervenţiile conservatoare de tip chistectomie (52% din 69 cazuri), cu păstrarea totală sau parţială a ovarului, la femei tinere şi pentru chisturi necomplicate.

Abordul minim invaziv reprezintă o alternativă viabilă prin avantajele sale incontestabile: suferinţă postoperatorie minimă, spitalizare de scurtă durată (2-4 zile), lipsa complicaţiilor parietale (eventraţii, supuraţii), reducerea riscului formării aderenţelor postoperatorii, reintegrare socioprofesională rapidă (7-10 zile).

Abordul celioscopic se adresează unei game foarte variate de afecţiuni anexiale: chisturi ovariene, SEU, sindrom aderenţial pelvin, sterilitate de cauză tubară (piosalpinx, hidrosalpinx) (9). În ceea ce priveşte formaţiunile chistice ovariene, tratamentul laparoscopic se adresează:

- chisturilor organice, de dimensiuni mai mici de 6 – 7 cm, cu caractere clare de benignitate;
- chisturilor funcţionale, care, după perioada de supraveghere şi de tratament hormonal de 3 luni persistă şi au dimensiuni mari;
- chisturi ovariene complicate (hemoragie, fisurare, torsiune) (7).

În situaţia incertitudinii de diagnostic sau a chisturilor cu conţinut modificat, oportunitatea tratamentului laparoscopic este discutabilă, abordul clasic fiind preferat de majoritatea chirurgilor pentru intervenţia cu vizã oncologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Eltabbakh GH, Kaiser JR. Laparoscopic management of a large ovarian cyst in an adolescent. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45 (3): 231-234.
2. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO. Laparoscopic management of women with a family history of ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1999; 72 (1); 9-13.
3. Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999; 72 (2): 316-321.
4. Lupaşcu Cr, Georgescu St, Târcoveanu E. Tratamentul laparoscopic al chisturilor ovariene. *Rev Med Chir* 2001, 105, 105-108.

5. Mane S, Penketh R. Laparoscopic management of benign ovarian disease. *Semin Laparosc Surg* 1999 ; 6 (2) : 104-111.
6. Mendez LE, Medina C. Late complication of laparoscopic salpingo-oophorectomy : retained foreign body presenting as an acute abdomen. *J Soc Laparoendosc Surg* 1997 ; 1 (1) ; 79-81.
7. Park KH, Chung JE, Kim JY, Lee BS. Operative laparoscopy in treating benign ovarian cysts. *Yonsey Med J* 1999 ; 40 (6) : 608-612.
8. Reimer T, Gerber B, Muller H, Jeschke U, Krause A, Friese K. Differential diagnosis of peri- and post menopausal ovarian cysts. *Maturitas* 1999 ; 31 (2) : 123-132.
9. Shusan A, Mohamed H, Magos AL. How long does laparoscopic surgery really take? Lesions learned from 1000 operative laparoscopies. *Hum Reprod* 1999 ; 14 (1) : 39-43.
10. Târcoveanu E. Chirurgia anexelor. In : *Elemente de chirurgie laparoscopică*. vol. 2. Bucureşti : Teora, 1998, 247-250.
11. Wood C, Maher P. The place of laparoscopic surgery in surgical gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998 ; 38 (4) : 440-445.

NOUTĂŢI

ZYVOX (LINEZOLID) CA ALTERNATIVĂ LA VANCOMICINĂ

Zyvox aparţine unei clase noi de antibiotice - oxazolidinone - şi reprezintă o alternativă actuală, la vancomicină, în tratamentul infecţiilor cauzate de germeni gram pozitivi multirezistenţi. Aprobat iniţial în terapia adultului în 2002, în SUA, în decembrie 2002 a fost aprobat şi în terapia pediatrică. Utilizarea sa este, cu precădere, indicată în tratamentul copiilor plurispitalizaţi, cu imunodeficienţe severe, congenitale sau dobândite. Mecanismul de acţiune este cel de blocare al sintezei proteinelor bacteriene, blocându-le multiplicarea. Zyvox şi-a dovedit eficienţa, în studiile experimentale la copil, în tratarea pneumoniilor nosocomiale cu Staphilococcus aureus meticilinorezistent, infecţii cutanate grave, infecţii de cateter, bacteriemii severe fără punct de plecare evident. Eefectele adverse au fost foarte puţine, de ordin digestiv. Forma de condiţionare-perenteral şi enteral face Zyvox-ul un medicament uşor de manevrat în pediatrie, constituind o alternativă terapeutică eficientă în secţiile de terapie intensivă (Sattler CA, Mason EO, Kaplan SL. FDA Approves Zyvox (Linezolid) for Treatment of Bacterial Infection in Infants and Children. *Ped Inf Dis* 2002 ; 21 : 910- 915).

Magda Buhuş

TERAPIA ANTIOXIDANTĂ LA PACIENTUL HEMODIALIZAT

La pacientului uremic, deficienţa de eritropoetină determină sindromul anemic, la care contribuie, însă, o multitudine de alţi factori. Stresul oxidativ (produs de activarea leucocitară la contactul cu membranele de hemodializă) contribuie la creşterea susceptibilităţii eritrocitului la liză şi accentuează sindromul anemic. Astfel, un grup de cercetători din Brescia - Italia, au demonstrat rolul terapiei antioxidante în corectarea anemiei pacientului hemodializat. Pe lângă terapia uzuală cu eriptropoetină şi fier i.v. pentru a menţine feritina serică la valori de 100-200 ng/dl, au asociat glutation exogen (Tatonil 1200mg i.v.) după fiecare şedinţă de dializă realizată prin filtre de celuloză modificate cu vitamină E. După câteva luni de terapie asociată, s-a remarcat scăderea necesarului de eritropoetină cu până la 50% . Vitamina E are un rol pivot în tratamentul anemiei, iar asocierea glutationului optimizează dozele de eritropoetină (Usberti M, Gerardi GM, Michelli AM et al. Effects of vitamin E-bonded and glutathione on anemia and erythripoetin requirement in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002 ; 15 : 558- 564).

Magda Buhuş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

PROTEZAREA URETERULUI DUPĂ URETEROSCOPIA RETROGRADĂ EXPERIENŢA CLINICII UROLOGICE IAŞI

C. Novac[1], C. Pricop[1], C. Costache[1], Irina Negru[1], D. Negru[2], I. Tomac[3], C. Ristescu[3], Veronica Tănase[3], Cristina Bîrleanu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Urologie
2 Disciplina de Radiologie şi Imagistică Medicală
3 Spitalul Clinic Nr. 2 "C.I. Parhon"

URETERAL STENTING AFTER RETROGRADE URETEROSCOPY - EXPERIENCE OF IAŞI UROLOGICAL DEPARTMENT (Abstract) : Ureteroscopy is a well-established procedure, which has proven the efficiency for diagnostic purposes, but mostly for ureteric stone removal. The authors describe their strategy after ureteroscopic lithotripsy with Wolf 8 Ch semirigid ureteroscope. Insertion of a double J stent for 2-4 weeks was the rule when there was an important bleeding during the procedure, the fragments were big and could not be extracted, some fragments migrated in upper third of the ureter or renal pelvis, a perforation occurred or it was found a ureteral stenosis. If the stone can be extracted without any problems (in one piece) and the ureter is normal there is no need for ureteral stenting. Having in mind that many patients describe problems with the double J stent (pains, polakiuria, etc) we recommend to insert a stent at the end of ureteroscopy only for selected cases. **Key words** : URETEROSCOPY, URETERAL STENTS

Abordul endoscopic al ureterului a constituit una din marile realizări ale endourologiei sfârşitului de secol XX.

Indicaţiile diagnostice ale ureteroscopiei (evaluarea unui "defect de umplere" ureteral pe urografie/ureteropielografie, identificarea unei tumori uroteliale sau supravegherea endoscopică după electrorezecţia unei tumori uroteliale) sau terapeutice (îndepărtarea calculilor ureterali sau a fragmentelor de calcul după ESWL, electrorezecţia transuretrală a unei tumori uroteliale superficiale, dilatarea sau incizia stenozelor ureterale sau extragerea sondelor "double J" migrate pe ureter) s-au extins pe măsură ce calibrul ureteroscoapelor s-a micşorat iar instrumentele şi accesoriile ce au putut fi introduse pe canalul de lucru au devenit din ce în ce mai performante şi sofisticate.

Indiferent de scopul pentru care s-a practicat ureteroscopia, recomandarea generală era ca, la sfârşitul procedurii, să se introducă o sondă ureterală autostatică ("double J") pentru a evita consecinţele traumatismului provocat de ureteroscop şi de gestul terapeutic în sine (ex : fragmentarea calculului şi extragerea fragmentelor, etc).

Acest studiu îşi propune să analizeze utilitatea protezării ureterale după ureteroscopii, tipul de sondă şi durata menţinerii ei.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada martie 1996 - iulie 2002 în Clinica de Urologie şi Transplant Renal din Iaşi s-au efectuat 200 de ureteroscopii retrograde (URSR). În primii trei ani ai acestui interval s-a folosit un ureteroscop Olympus, de 13,5 Ch şi litotriţia ultrasonică a calculilor ureterali. Calibrul mare al acestui instrument a impus ca regulă efectuarea unei dilataţii ureterale preprocedurale, manevră ce "consumă timp" intraoperator, dar mai ales traumatizează ureterul. Din aprilie 1999, avem în dotare un ureteroscop semirigid Wolf, cu diametrul de 8Ch iar dezintegrarea calculilor o realizăm prin litotriţia pneumatică (Swiss Lithoclast), ceea ce a făcut ca dilatarea ureterului, operaţiune efectuată de regulă cu celălalt ureteroscop, să fie înlocuită cu introducerea pentru 3-5 minute a unei sonde ureterale simple în ureter, deci, evident o traumatizare mai mică a conductului ureteral. Încurajaţi de raportările din literatură (1,2,3,4) am decis că trebuie să nuanţăm tipul de cateter folosit, durata menţinerii lui şi chiar oportunitatea instalării lui după ureteroscopie.

Marea majoritate a celor 200 de ureteroscopii au fost terapeutice: 168 (84%)(fig. 1).

Urmărind acest criteriu al protezării ureterului pentru a preveni complicaţiile infecţioase şi obstructive, am inclus pacienţii în trei grupe de studiu:

Grupa A: pacienţi la care inserţia sondei după procedură am considerat-o necesară: introducerea dificilă a ureteroscopului (stenoze preexistente), leziuni importante provocate de calculul bine impactat în mucoasă sau rezultate în urma manevrelor de dezintegrare/extracţie a fragmentelor, sângerări importante ale mucoasei ureterale, fragmentarea dificilă a calculilor şi persistenţa unor fragmente mai mari (3-4mm) la sfârşitul intervenţiei, perforarea ureterului, migrarea unor fragmente pe ureterul lombar sau în sistemul pielo-caliceal, fragmente care oricând ar fi putut să fie împinse de fluxul urinar spre vezică şi să obstrueze ureterul. 141 de cazuri au fost incluse în această categorie, iar sonda a fost lăsată pe loc:

- 4 săptămâni - 101 pacienţi (leziuni ureterale importante, perforaţii, fragmente reziduale mari, stenoze preexistente).
- 3 săptămâni - 29 pacienţi (leziuni provocate de calculi impactaţi mult timp, fragmentare dificilă).
- 2 săptămâni - 14 pacienţi (leziuni mai puţin importante, sângerări moderate).

De menţionat că din acest ultim subgrup au făcut parte şi 5 pacienţi la care sonda ureterală autostatică JJ a migrat spontan în vezică. Am decis, în aceste cazuri, ţinând cont de starea bună a pacienţilor, de absenţa fragmentelor reziduale (eliminate spontan odată cu sonda) şi de uroculturile negative să nu repunem sonda ureterală şi doar să-i supraveghem. Evoluţia lor a fost fără incidente.

Trebuie să menţionăm faptul că din numărul total al pacienţilor grupului A, 14 au prezentat fenomene de reflux vezicoureteral, fapt ce a impus reinstalarea sondei Foley pentru o perioadă de 5-9 zile. Chestionaţi despre modul cum au tolerat sonda ureterală 79 au declarat că au avut intermitent probleme (ce au mers de la o jenă în regiunea hipogastrică pîna la dureri lombare, fenomene ce au putut fi stapînite cu medicaţia antiinflamatorie).

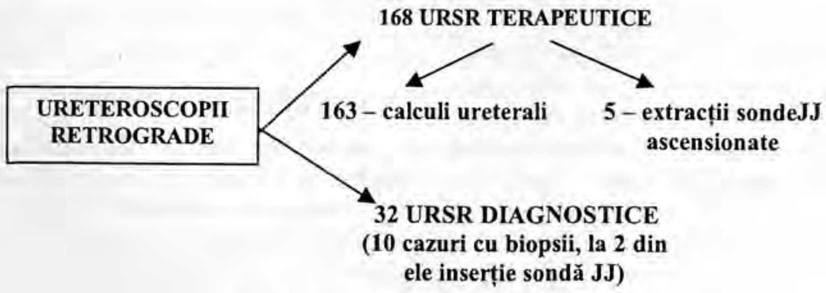

168 URSR TERAPEUTICE
URETEROSCOPII RETROGRADE
163 – calculi ureterali
5 – extracţii sondeJJ ascensionate
32 URSR DIAGNOSTICE (10 cazuri cu biopsii, la 2 din ele inserţie sondă JJ)

Fig. 1. Situaţia ureteroscopiilor

Grupa B: pacienţi la care ureteroscopia a decurs fără incidente, accesul la calcul a fost facil (am utilizat doar instrumentul Wolf, de 8Ch !), fragmentarea a fost bună şi sângerarea a fost minimă. La cei 10 pacienţi ai acestui grup am decis să instalăm doar o sondă ureterală, simplă, în circuit închis, pentru 48 de ore. Nu ne-am confruntat cu incidente în aceste cazuri, nici în perioada cât au avut sonda şi nici în perioada următoare.

Grupa C: 12 pacienţii la care calculul, de mici dimensiuni (5-6mm), a fost extras monobloc, facil, fără sângerare, iar aspectul endoscopic al ureterului era normal. La aceşti pacienţi nu s-a mai introddus nici un fel de cateter ureteral iar sonda Foley a fost suprimată la 24 ore postoperator.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analizând cele trei grupe de pacienţi am constatat că, după suprimarea sondei JJ, pacienţii au fost asimptomatici şi/sau oligosimptomatici (acuzele fiind legate mai mult de gestul în sine al suprimării sondei decât de vreo consecinţă a dispariţiei cateterului ureteral). La pacienţii la care controlul radiologic a relevat fragmente reziduale semnificative în ureter sau sistemul pielocaliceal, s-a decis fie repetarea ureteroscopiei (1 caz) sau efectuarea ESWL (4 cazuri), indicaţia de tratament fiind stabilită pe baza radiografiei de control şi a echografiei.

Condiţia optimă, care scurtează sau anulează inserţia sondei ureterale autostatice, este ca traumatismul ureteral provocat de ureteroscop, de fragmentarea calculului şi extragerea de fragmente şi impactul calculului asupra ureterului să fie cât mai mic. Utilizarea în tot mai multe centre din lume a ureteroscoapelor flexibile, cu calibru mic şi mai ales folosirea fibrelor laser, care pulverizează practic calculul, a redus spectaculos de mult agresiunea acestei proceduri.

Pe de altă parte sonda JJ (pe care o instalăm cu scopul de a preveni obstrucţia lumenului ureteral prin edem sau fragmente) este tolerată dificil de aproximativ 50% din pacienţi (1). Studiul publicat de DENSTEDT şi colab. (2), efectuat pe 58 de pacienţi, sugerează că inserţia sondei JJ după ureteroscopie nu este şi nu trebuie să fie obligatorie din câteva motive:

- incidenţa durerilor şi a disuriei la o săptămână de la intervenţie a fost mai mică la cei la care nu s-a instalat sonda decât la grupul de referinţă, cu sondă JJ;
- la nici un pacient la care s-a luat decizia să nu se instaleze sonda ureterală după ureteroscopie nu a fost necesară vreo manevră auxiliară endoscopică ulterioară (incluzând aici şi inserţia de sondă JJ !)
- un pacient din lotul cu sonde JJ a dezvoltat o stare septică iar un pacient din lotul fără sondă JJ a prezentat postoperator vărsături abundente, ambele situaţii fiind rezolvate prin tratament medicamentos.

La aceleaşi concluzii ajunge şi Hollenbeck (1), care aduce în discuţie şi un argument de ordin economic: suprimarea sondei JJ, după intervalul stabilit, presupune o manevră endourologică care "încarcă" nota de plată a intervenţiei. De altfel, într-o prezentare făcută la Genova, în septembrie 2002, cu ocazia Congresului Mondial de Endourologie şi ESWL, Jacobsen (3) a arătat că, în timp ce costul unei ureteroscopii finalizate prin inserţie de sondă JJ este de 1627 USD, pentru cazurile la care nu s-a inserat sonda acesta a ajuns la 1270 USD, deci o economie de 377 USD pe pacient !

Raportându-ne la dotarea existentă în clinică şi la experienţa acumulată, opiniem pentru o strategie nuanţată atunci când finalizăm ureteroscopia efectuată cu un ureteroscop semirigid. Recomandăm inserţia sondei ureterale autostatice ori de câte ori leziunile au nevoie de timp pentru cicatrizare, sângerarea este importantă, fragmentele restante sunt de 5-6 mm sau accesul pe ureter a fost dificil datorită calibrului acestuia. Renunţarea la protezarea ureterului după ureteroscopie este un pas pe care trebuie să-l facem ori de câte ori intervenţia a decurs firesc, fără incidente, cu extracţia completă a fragmentelor, deci în absenţa unor motive de obstrucţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Hollenbeck BK, Schuster TG, Faerber GJ. Routine placement of ureteral stents is unnecesary after ureteroscopy for urinary calculi. *J Urol* 2001 ; 57 : 639-643.
2. Denstedt J, Wollin T, Sofer M. A prospective randomised controlled trial comparing non-stented versus stented ureteroscopic lithotripsy. *J Urol* 2001 ; 165 : 1419-1422.
3. Jacobsen M, Darrem T, James D et al. Non-stented versus stented ureteroscopic lithotripsy : a cost minimization-analysis. *J Endourol* 2002 ; 16 supl 1 : Abstracts of 20th Word Congress on Endourology and ESWL, Genoa, Italy.
4. Patel S, Mlhaskar SS, Kukreja RA. Is routine stenting mandatorz after a ureterorenoscopy - a randomised controlled prospective trial. *J Endourol* 2002 ; 16 supl 1 : Abstracts of 20th Word Congress on Endourology and ESWL, Genoa, Italy.

NOUTĂŢI

SUPRAVEGHEREA BIOPTICĂ, METODĂ STANDARD DE URMĂRIRE A ESOFAGULUI BARRETT

Supravegherea endoscopică cu biopsii în patru cadrane este metoda standard de urmărire a bolnavilor cu esofag Barrett. Colorarea cu albastru de metilen şi autofluorescenţa ar permite reducerea numărului de biopsii. Un recent studiu a urmărit aprecierea sensibilităţii şi specificităţii acestor tehnici comparativ cu metoda standard de supraveghere a esofagului Barrett. Au fost incluse în studiu 35 de persoane (30 bărbaţi şi 5 femei) cu vârsta medie de 64,5 ani cu diagnosticul de esofag Barrett. Endoscopia cu autofluorescenţă a fost urmată de videoendoscopie de înaltă rezoluţie. Cercetătorii au biopsiat orice zonă suspectă înafara celor patru cadrane de biopsie. Rezultatele au fost cuantificate pozitive sau negative, în funcţie de testele utilizate. Rezultatele histopatologice au fost considerate ca referinţe standard. De la cei 35 de pacienţi s-au prelevat un total de 345 biopsii dintre care 88 au indicat displazie joasă, 19 displazie înaltă şi 12 carcinom esofagian. Sensibilitatea şi specificitatea autofluorescenţei şi colorării cu albastru de metilen în depistarea displaziei şi carcinomului esofagian a fost de 37%/91% şi respectiv, 21%/91% comparativ cu esofagul Barrett fără displazie. Endoscopia cu biopsie standard a depistat 5 cazuri de carcinom şi displazie severă şi 76 de cazuri de displazie joasă nedecelate prin colorare cu albastru de metilen şi autofluorescenţă urmată de videoendoscopie cu rezoluţie înaltă. Datorită sensibilităţii reduse autofluorescenţa şi colorarea cu albastru de metilen nu constituie o alternativă fiabilă pentru metoda standard de urmărire a esofagului Barrett. Endoscopia coroborată cu biopsii în patru cadrane rămâne standardul „de aur" în supravegherea acestor bolnavi (Egger K, Werner M, Meining A et al. Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's oesophagus despite new endoscopic imaging techniques. *Gut* 2003 ; 52 : 18-23).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

LITIAZA CALICEALĂ
CE AM ÎNVĂŢAT ÎN 10 ANI DE LITOTRIŢIE EXTRACORPOREALĂ ?

C. Pricop[1], C. Novac[1], Irina Negru[1], D. Negru[2], I. Tomac[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Urologie
2 Disciplina Radiologie şi Imagistică Medicală
3 Spitalul Clinic Nr. 2 "C.I. Parhon" Iaşi

CALICEAL STONES : WHAT DID WE LEARNED AFTER 10 YEARS OF ESWL (Abstract) : Since its first clinical application in 1980, the indication of ESWL has rapidly extended from renal pelvis stones to almost all urinary stones. The authors discuss about their experience accumulated in the past ten years, when 476 patients with caliceal stones were treated by ESWL. The global stone free rate was 60.05%, but almost a third of the patients (where fragmentation was radiological documented after ESWL) did not returned back for control. ESWL is a good solution for superior and middle calix stones less than 1.5 cm, not very opaque, with a sufficient large caliceal width. For the stones in the lower cailx, the most important criteria for success are : the stone size, the opacity and, for sure, the angle between infundibulopelvic and ureteropelvic axis. **Key words** : ESWL, CALICEAL STONES

Litotriţia extracorporeală (adică tratamentul de fragmentare al calculilor reno-ureterali cu unde de şoc) a schimbat radical tratamentul litiazei urinare. A devenit posibilă fragmentarea unor calculi situaţi în toate "cotloanele" rinichiului fără incizie, şi, mai ales, fără rahianestezie sau anestezie generală. Acest studiu retrospectiv îşi propune să analizeze experienţa noastră după zece ani de folosire a litotriţiei extracorporeale (ESWL) în tratamentul calculilor caliceali, pentru a clarifica atât indicaţia de tratament cât şi pentru a evalua aşteptările noastre legate de această procedură.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost analizate retrospectiv dosarele pacienţilor cu litiază caliceală trataţi prin litotriţie extracorporeală în perioada 10.10.1992-10.10.2002 în Clinica de Urologie şi Transplant Renal Iaşi. Aparatul folosit este un litotritor electrohidraulic cu reperaj radiologic bifocal, de generaţie a II-a. Reperajul calculilor fiind doar fluoroscopic nu au putut fi incluşi pentru această procedură calculii caliceali radiotransparenţi, care nu puteau fi detectaţi decât echografic. Limitarea posibilităţilor tehnice de reperaj a făcut ca strategia terapeutică pentru calculii de acid uric să cuprindă doar tratamentul cu alcalinizante ale urinii, Allopurinol şi eventual Rowatinex. Acest lucru exprimă într-o bună măsură de ce litiaza caliceală a reprezentat doar 43% din cazurile tratate pentru localizări renale ale calculilor în timp ce, în alte clinici din ţară, litiaza caliceală reprezintă peste 60% din toate localizările tratate prin ESWL (1).

Vom prezenta mai jos, cât mai succint, diversele localizări caliceale şi problematica specifică. Din cei 476 pacienţi trataţi prin ESWL pentru litiază caliceală peste

TABELUL I

Situaţia generală a calculilor caliceali inferiori

Nr. pacienţi	Iaşi	Alte judeţe	Bărbaţi	Femei
304 pacienţi	107 - 35%	197 - 65%	36%	64%

TABELUL II

Calculi caliceali inferiori : 304 pacienţi

Dimensiuni (cm)				Opacitate			Hidronefroză			Greutate			Număr şedinţe			SF %	Fr/N	Nf
0,5 0,9	1,0 1,5	1,6 2,0	2,1 2,5	0	I	II	0	I	II	0	I	II	1	2	3			
94				25	49	20	77	14	3	12	44	38	72	19	3	71 75,5	19	4
	154			33	80	41	122	24	8	10	72	72	110	35	9	61 39,6	83	10
		40		3	29	8	28	10	2	4	22	42	23	12	5	12 30	16	12
			16	2	11	3	11	5		1	7	8	7	5	4	2 12,5	10	4

SF="stone/free" ; Fr/N= calculul fragmentat,pacientul nu a revenit la control ; Nf = calculul nefragmentat după ESWL

TABELUL III

Situaţia generală a calculilor caliceali mijlocii

Calcul caliceal mijlociu	Iaşi	Alte judeţe	Bărbaţi	Femei
99 pacienţi	44 - 44%	55 - 56%	38%	62%

jumătate au fost caliceali inferiori (304 pacienţi – 65%), 99 au avut localizări în calicele mijlociu (21%) şi doar 64 (14%) au fost caliceali superiori.

Se remarcă de la început faptul că peste 2/3 din pacienţi au fost din alte judeţe ale Moldovei. Acelaşi raport 2/3 îl întâlnim şi la raportarea pe sexe în favoarea femeilor.

Proporţia mare a pacienţilor din alte judeţe, cât şi faptul că eliminările din calicele inferior sunt mai anevoioase datorită gradientului gravitaţional, constituie explicaţiile cele mai plauzibile pentru numărul mare de pacienţi care nu au mai revenit la control după una sau două şedinţe de ESWL.

Criteriile care au fost urmărite pentru a defini cât mai bine situaţia pacienţilor au fost: dimensiunile calculului, opacitatea lor (0 - semiopaci ; I - moderat radioopaci ; II – intens radioopaci), gradul obstrucţiei tijei caliceale (0 – neobstructiv, I – uşoară dilataţie, II – hidrocalicoză gr II, secundară calculului sau reziduală, dupa alt obstacol litiazic tratat), greutatea pacientului (0 – subponderal, I – greutate normală corespunzător vârstei şi înălţimii, II obezitate gr I) şi, desigur, numărul de şedinţe efectuat.

Pentru calculii caliceali mijlocii situaţia este comparabilă, în sensul în care pacienţii din alte judeţe şi femeile au fost majoritari.

Am urmărit aceleaşi criterii de evaluare care, aşa cum vom vedea ulterior, au o valoare predictivă de care trebuie să ţinem seama.

Cei mai puţin numeroşi au fost calculii caliceali superiori, pentru că, din poziţia pe care o au, cei mai mulţi reuşesc să migreze în jos spre bazinet sau ureter, fiind fie eliminaţi spontan, fie trataţi în localizările respective.

Pentru a putea compara rezultatele obţinute la cele trei localizări litiazice am urmărit şi pentru calculii din calicele superioare aceleaşi criterii.

TABELUL IV

Calculi caliceali mijlocii : 99 pacienţi

Dimensiuni (cm)				Opacitate			Hidronefroză			Greutate			Număr şedinţe				Sf %	Fr/N	Nf
0,5 0,9	1,0 1,5	1,6 2,0	2,1 2,5	0	I	II	0	I	II	0	I	II	1	2	3	5			
33				7	12	14	25	8		6	13	14	30	3			25 75,7	7	1
	55			11	33	11	45	6	4	6	25	24	43	6	5	1	41 74,5	11	3
		3			1	2	3					3	3				2 66,6		1
			8	1	3	4	7	1			5	3	4	3			4 50	3	1

TABELUL V

Situaţia generală a calculilor caliceali superiori

Calculi caliceali superiori	Iaşi	Alte judeţe	Bărbaţi	Femei
64 pacienţi	27 - 42%	37 - 58%	28%	46%

TABELUL VI

Calculi caliceali superiori : 64 pacienţi

Dimensiuni (cm)				Opacitate			Hidronefroză			Greutate			Număr şedinţe			SF %	Fr/N	Nf
0,5 0,9	1,0 1,5	1,6 2,0	2,1 2,5	0	I	II	0	I	II	0	I	II	1	2	3			
9				4	4	1	5	3	1	2	3	4	8	1		8 88,8%		1
	34			3	24	7	22	9	3	3	13	18	21	8	5	29 85,3	3	2
		14		1	8	5	3	7	4		7	7	9	4	1	9 64,3	2	3
			7		7		3	2	2	1	3	3	3	3	1	4 57,1	2	1

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analizând rezultatele obţinute se observă că localizarea unde rezultatele au fost cele mai slabe este cea caliceală inferioară, cu o rată de succes sub 40%. Pe lângă condiţiile anatomice speciale ale calicelui inferior se remarcă faptul că dimensiunile şi duritatea calculilor - reflectată prin gradul de opacitate - constituie factori predicţionali decisivi şi în alte studii (2,7,8,9). De altfel, abordul calculilor caliceali voluminoşi prin ESWL aparţine primilor ani de folosire a ESWL, tratamentul acestor calculi caliceali inferiori voluminoşi fiind făcut în clinică, de ani buni, percutanat. Trebuie să remarc şi faptul că din cei 304 calculi cu această localizare 116 (38%) au fost fragmente migrate după ESWL pentru alte localizări renale sau reziduale după NLP. Această situaţie este descrisă de autori cunoscuţi în domeniu ca o situaţie care "îndepărtează" succesul. Pe de altă parte, am avut surpriza ca fragmente mai mari de (7-8mm) să migreze după procedură pe ureter, fapt ce a impus, după caz, repetarea litotriţiei pentru noua localizare sau, în 2 cazuri ureteroscopie retrogradă. Încercarea de rezolvare a unui calcul caliceal inferior de 1cm aflat într-un rinichi unic chirurgical a dus la mobilizarea tuturor fragmentelor pe ureterul lombar, imediat după litotriţie, fapt ce a produs un episod oligo-anuric ce a impus efectuarea cateterismului ureteral în urgenţă. Am învăţat din acest caz că protezarea cu sondă JJ a rinichiului unic înainte de ESWL pentru orice calcul > 1cm este o atitudine corectă şi prudentă, care ne scuteşte de emoţiile împietruirii ureterale

Trebuie să facem precizarea că 14 pacienţi cu litiază caliceală inferioară au beneficiat de NLP după eşecul litotriţiei (la 10 din ei calculul era nefragmentat, iar în celelalte cazuri fragmentarea nu permitea eliminarea).

Calculii caliceali mijlocii au fost mai puţini, dar rata globală de succes a fost mai bună, 66,79% . Relaţia invers proporţională între opacitatea calculului pe de-o parte şi fragmentarea sa şi proporţia de stone free pe de altă parte s-a menţinut şi aici. De menţionat aici calculii reziduali dupa NLP pentru calculi coraliformi voluminoşi, cu hidrocalicoză importantă, care au impus repetarea şedinţelor de litotriţie nu atât pentru simptome, cât pentru a preveni refacerea calculului coraliform. Un caz aparte îl constituie o pacientă cu litiază renoureterală bilaterală recidivată, de infecţie, (cu multiple intervenţii în antecedente: pielolitotomie, ureterolitotomie, NLP, ureteroscopie) la care am efectuat deja 5 şedinţe de ESWL pentru un calcul caliceal mijlociu recidivant la care eliminările de material litiazic după fiecare şedinţă erau spectaculoase, dar într-un interval de 6-14 luni, calculul se refăcea în ciuda respectării regimului, curei de diureză şi terapiei de acidifiere a urinii.

Cele mai bune rezultate au fost obţinute atunci când ţinta a fost localizată în calicele superior. Ortostatismul influenţează decisiv eliminarea fragmentelor din acest loc iar rata globală de succes este comparabilă cu cele raportate în literatură : 73,89% (3). Şi aici am avut 5 cazuri la care fragmentele plecate din rinichi au mai avut nevoie de 1-2 şedinţe de litotriţie la nivel ureteral pentru a atinge dimensiunile la care parcurgerea ureterului să fie posibilă, iar într-un caz, fragmentele migrate pe ureterul pelvin au fost extrase prin ureteroscopie retrogradă.

Privind retrospectiv cazuistica tratată prin ESWL în aceşti 10 ani şi raportându-ne la localizarea caliceală am dori să mai aducem în discuţie trei aspecte importante.

În primul rând faptul că radiografia efectuată în ziua litotriţiei sau a doua zi nu a fost - în multe cazuri! - relevantă pentru eficacitatea şedinţei de fragmentare, în sensul în care mulţi dintre calculii ce apăreau nefragmentaţi iniţial la controlul efectuat peste 30 de zile fie erau eliminaţi complet, sub formă de particule, fie apăreau evident fragmentaţi. Credem că o posibilă explicaţie ar fi faptul că spaţiul de "explozie" al calculului era prea mic ca să permită imediat desprinderea bucăţilor rezultate. Pe măsura trecerii timpului şi datorită vibraţiilor ce apar în decursul activităţilor obişnuite (exerciţii fizice, plimbări, mersul cu vehicule pe drumuri cu denivelări etc), în contextul unui consum lichidian abundent, o parte din fragmente s-au desprins şi eliminat, iar dezagregarea a devenit evidentă şi radiologic. Acesta este motivul principal pentru care am renunţat să facem radiografia de control dacă pacientul este asimptomatic la externare, economisind şi filme radiologice şi evitând iradierea (inutilă) a pacientului.

Cea mai mare parte a pacienţilor, la care litotriţia s-a dovedit ineficientă, au intrat în grupa de supraveghere periodică, în condiţiile în care abordul percutan nu era justificat, iar clinica nu are încă în dotare un ureteroscop flexibil şi o sursă adecvată pentru distrucţia calculilor prin această tehnică.

O problemă foarte serioasă care considerăm că afectează şi rezultatele raportate o constituie şi faptul că prea mulţi pacienţi la care s-a reuşit fragmentarea după 1-3 şedinţe de litotriţie nu au revenit la control: 156 din 476 de cazuri, adica o treime din cazuri! Ne place să credem că au eliminat toate fragmentele şi devenind asimptomatici au considerat că nu mai este necesar controlul urologic. La fel de posibilă poate fi şi adresarea către un alt centru de litotriţie deşi, acest lucru pare ceva mai greu de realizat, Clinica Urologică din Iaşi fiind unicul centru cu astfel de dotare din Moldova. Oricum aceste rezultate "parţiale" ne îndreptăţesc să credem că rata de stone free ar putea fi mai mare...

Litiaza caliceală rămâne încă o provocare pentru urologi: să-l lăsăm calculul pe loc aşteptând să se elimine spontan (sau poate organismul să se împace cu existenţa lui... iar pacientul să nu-i mai dea atenţie), sau să îl tratăm, activ, prin litotriţie, sau, acolo unde există dotare şi experienţă, prin ureteroscopie flexibilă ? Va suporta pacientul uşor ideea că în orice moment calculul care şi-a stabilit (temporar?) domiciliul în calice şi care nu mai provoacă nici o suferinţă, se va deplasa şi va determina o nouă colică ?

Marea majoritate a calculilor caliceali sunt diagnosticaţi după ce în prealabil pacientul a suferit o colică nefretică, adică după ce calculul a fost pentru o perioadă mai lungă sau mai scurtă de timp obstructiv, iar ulterior s-a "retras" într-un calice. Sunt şi calculi caliceali descoperiţi întâmplător, la un control echografic de rutină sau pentru o altă suferinţă, de obicei digestivă. Odată diagnosticaţi, calculii încep să constituie o preocupare constantă pentru unii pacienţi, care, firesc, îşi doresc să scape de ameninţarea colicii nefretice. Cum vor evolua calculii descoperiţi întâmplător sau cei care au devenit asimptomatici după ce s-au refugiat într-un calice ? E greu de răspuns la această întrebare. În 1992, Glowachi a prezentat un studiu cuprinzând 107 pacienţi cu litiază renală asimptomatică stabilind un risc de 50% ca aceşti calculi să devină simptomatici în viitorii 5 ani (4). Cupisti et al. (5) au publicat în Journal of Nephrology experienţa lor pe această temă: din cei 76 de pacienţi cu litiază caliceală asimptomatică, ce au fost urmăriţi timp de 60±38 luni, 63,1% au rămas asimptomatici. Restul au devenit simptomatici, dar fie s-au eliminat spontan - calculi cu Ø < 7mm - fie au impus efectuarea ESWL sau ureteroscopiei. Autorii au remarcat faptul că, la pacienţii la care s-a impus procedura endourologică sau extracorporeală calculii au crescut în dimensiuni, fapt de care ar trebui să conştientizăm mai bine pacientul! După cum se poate vedea, este destul de greu să prezicem soarta unui calcul caliceal devenit asmpomatic. Este atunci litotriţia soluţia ideală? Rezultatele obţinute de diverşi autori variază de la 75-90% pentru calculii caliceali superiori si mijlocii (6,7) pina la 33-74,6% pentru cei din calicele inferior(7,8,9).Există un consens în ceea ce priveşte situaţia cea mai favorabilă, pe care şi-o doresc toţi urologii: calcul pînă la 1 maxim 1,5 cm diametru, format din oxalat de calciu dihidrat, stuvit acid uric sau fosfat de calciu,situat într-un calice superior, mijlociu sau, inferior dar în acest ultim caz unghiul infundibulopelvic să fie obtuz, a cărui lungime să fie mai mică de 30 mm iar lărgime să fie peste 5 mm, la un pacient normoponderal, la primul episod litiazic. Odată îndeplinite aceste condiţii, putem spera la o rată de succes apropiată de 90-95%. Mai mult decât atât, acei pacienţi care sufereau concomitent şi de lumbago au remarcat o ameliorare semnificativă a simptomatologiei. Chiar şi aceia la care nu s-a putut constata o eliminare completă a fragmentelor au relatat despre dispariţia "înţepăturilor" lombare percepute anterior.

Între factorii incriminaţi a fi responsabili de rezultatele modeste după litotriţia extracorporeală sunt menţionaţi : litiaza multiplă, calculii care au beneficiat de numeroase şedinţe de ESWL cu energii mari, calculi formaţi după ESWL pentru calculi trataţi în alte localizări, calculi la pacienţi trataţi anterior prin NLP, anatomia arborelui pielo-caliceal defavorabilă eliminării de fragmente (8,9).

Litotriţia extracorporeală nu este o procedură complet inocentă. Dacă modificările histologice (care merg de la hemoragii şi edem interstiţial până la ruptura capilarelor glomerulare şi peritubulare şi necroză tubulară) trec neobservate, dar apar descrise în toate studiile care s-au ocupat de problemă, apariţia hematoamelor este o realitate de care nu trebuie să uităm. Din fericire, incidenţa hematoamelor la controlul echografic nu depăşeşte 0,1% dar, dacă pacienţii sunt examinaţi computertomografic sau prin rezonanţă magnetică nucleară la 8 dintr-o sută se descoperă astfel de leziuni!

Afectarea funcţiei renale pe termen lung, evaluată de Cass (10,11) şi alţi autori este o altă problemă ce merită avută în vedere. Scăderea filtratului glomerular la cei la care s-a practicat ESWL bilateral a fost dovedită, afectarea perfuziei intrarenale fiind considerată vinovată de acest incident.

Din cele afirmaate mai sus putem concluziona că litotriţia extracorporeală nu trebuie să fie regula pentru toţi calculii caliceali. Dacă dimensiunile sunt sub 3-4 mm, putem spera într-o eliminare spontană fără simptome alarmante la majoritatea pacienţilor, desigur, în condiţiile unui aport lichidian peste 2,5 l pe zi şi ale unei activităţi ffizice medii. Calculii pînă în 1,5 cm diametru pot beneficia de litotriţie extracorporeală dacă funcţia renaţă este normală dar speranţa eliminării tuturor fragmentelor este legată de o sumă de condiţii ce trebuie îndeplinite : duritate medie sau mică, condiţii anatomice favorabile etc. Ureteroscopia retrogradă flexibilă (încă un deziderat la Iaşi) sau nefrolitotomia percutană rămîn soluţii terapeutice optime pentru anumite cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Miclea F, Boiborean P et al. ESWL. Metodă terapeutică şi de elecţie în litiaza renală. *Rev Rom Urol* 200 ; I, 1 : 28-31.
2. Ambert V, Chira I. Rezultatele tratamentului extracorporeal al litiazei polului renal inferior. *Rev Rom Urol* 2002 ; I, 1 : 41-43.
3. Cohen TD, Preminger G. Management of calyceal calculi. *Urol Clin N Am* 1997 ; 24 : 81-96.
4. Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, Pahl D. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol* 1992 ; 147 : 319-321.
5. Cupisti A, Vangelli G, Morelli E. Outcome of asymptomatic caliceal calcium nephrolithiasis. *J Nephrol* 1996 ; 9, 3 : 144-146.
6. Coz F, Orvieto M, Bustos M et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy of 2000 urinary calculi with the Modulith sl-20 : success and failure according to size and location of stones. *J Endourol* 1987 ; 14 : 239-246.
7. Candau C, Saussine Ch, Lang H, Roy C, Faure F, JacqminD. Natural history of residual renal stone fragments after ESWL. *Eur Urol* 2000 ; 37 : 18-22.
8. Logarakis NF, Jewett MAS, Luymes J, Honney JD'A. Variation in clinical outcome following shock wave lithotripsy. *J Urol* 2000 ; 163 : 721-725.
9. Rüffer JH, Prikler L, Ackermann DK. Factors of fragment retention after extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). *Braz J Urol* 2002 ; 28 : 3-9.
10. Cass AS. Long-term renal function after ESWL. *J Endourol* 1992 ; 6 : 19-21.
11. Cass AS. Renal function after bilateral shockwave lithotrpsy. *J Endourol* 1994 ; 8 : 395-402.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

RISCUL CREŞTERII INCIDENŢEI INFECŢIILOR NOSOCOMIALE ÎNTR-UN SERVICIU DE CHIRURGIE. STUDIU CAZ - CONTROL

Doina Azoicăi[1], Doina Carmen Corcaci[2], C. Mitrofan[3], A.Ivan[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Catedra de Epidemiologie
2 Clinica de Boli Infecţioase
3 Clinica de Chirurgie toracică

THE RISK OF THE THE INCREASE IN THE NOSOCOMIAL INFECTIONS INCIDENCE IN A SURGICAL CLINIC. A CASE-CONTROL STUDY (Abstract) : The complex activities of epidemiological surveillance of nosocomial infections (NI) have, among the main objectives, the identification of the causes and the assessment of risk factors. In 2002, the Clinic Hospital of Pneumology Iasi had 220 beds and was divided into the following units : Pneumophtisiology Unit (PPU), Thoracic Surgery Unit (TSU) and Intensive Care Unit (ICU). The global incidence of NI was of 0.85%. The incidence of cases with NI in the TSU and ICU increased to 5.39% in the interval April-June 2002 so that urgent epidemiological measures were applied to limit the phenomenon. After that, a case-control study was proposed in order to identify and assess the risk levels. The retrospective study met the methodological conditions such as case definitions for NI and post-surgical NI, for extrinsic and intrinsic risk factors, the selection of cases according to inclusion and exclusion criteria, the formation of the representative sample. The study included 16 patients with pleural NI and 55 controls with the pleurotomy performed between April-June in the TCU, as a common feature. The factors that increased the probability of a post-surgical NI development were : the external pleural drainage maintained more than 30 days (OR = 185.5 ; $p<0.0001$ for CI = 95%), tuberculosis as the most important associated disease among the patients' pathological history records (OR= 28.0 ; $p<0.0001$; CI=95%) ; the antibiotherapy with multiple associations (OR=3.30 ; $p=0.04$; CI=95%). The conclusions underlined that the patients suffered from tuberculosis since the very admission, which need pleurotomy have an increased risk to develop a NI. This fact should require an appropriate epidemiological, clinical and microbiological surveillance and the empirical antibiotic strategy or that conducted by the antibiogram results has to be performed adequately, according to the operative recommendations.

Key words : NOSOCOMIAL INFECTION, PLEUROTOMY, ANTIBIOTHERAPY, EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

PREMISELE STUDIULUI

Între obiectivele supravegherii epidemiologice a infecţiilor nosocomiale (IN) sunt prevăzute activităţile de evaluare a practicilor şi procedurilor cu caracter invaziv sau non-invaziv ; identificarea noilor cazuri şi urmarirea frecvenţei sau distribuţiei lor ; analiza cauzelor concentrării evenimentelor morbide şi evaluarea factorilor de risc ; detectarea schimbărilor în nivelul şi manifestarea procesului epidemiologic al IN ; aplicarea de urgenţă a măsurilor ţintite de control şi monitorizarea utilizării antibioticelor concomitent cu urmărirea profilului rezitenţei tulpinilor bacteriene circulante de spital (1,2).

În Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi cu o repartiţie diferenţiată a celor 220 de paturi după profilul serviciilor (143 - Pneumologie; 55 - Chirurgie toracică; 15 - Terapie intensivă; 7 - Centrul de diagnostic), în anul 2002 au fost spitalizati 5135 de bolnavi. Gradul de ocupare a fost variabil în funcţie de specificul patologiei şi durata de vindecare a cazurilor (65,74% bolnavi spitalizaţi în secţiile de Pneumologie, 25,06% Chirurgie şi Terapie intensivă; 10,67% Centrul de diagnostic). Cazurile de IN identificate şi raportate la nivelul întregului spital au atins o incidenţă de 0,85% în perioada 1 ianuarie 2002 - 31 decembrie 2002, remarcându-se frecvenţa crescută a acestora în primele 2 trimestre ale anului (14 cazuri în perioada ianuarie-martie; 19 în aprilie-iunie, 4 în iulie-septembrie, 7 în octombrie-decembrie). Pe parcursul celui de al II-lea trimestru de raportare, cele 19 cazuri de IN au fost diagnosticate în serviciile de Chirugie toracică şi Terapie intensivă. Incidenţa IN semnalate la nivelul acestor servicii în perioada aprilie-iunie fiind de 5,39%, a atras atenţia asupra instalării unui fenomen epidemiologic particular cauzat de acumularea unui număr mai crescut de cazuri comparativ cu perioada anterioară. Acest fapt a impus intensificarea acţiunilor de supraveghere şi control prin depistarea activă şi precoce a cazurilor, identificarea factorilor de risc responsabili de întreţinerea fenomenelor şi încercarea de neutralizare a acestora prin măsurile medicale, epidemiologice şi administrative adecvate. Din cele 44 de cazuri de IN înregistrate la nivelul întregului spital, 31 (70,45%), respectiv 6 (13,36%) au fost infecţii profunde şi superficiale de plaga operatorie faţă de 7 (15,90%) pneumonii nosocomiale. Deoarece 16 (51,61%) din cazurile de infecţie de organ (pleurală) au fost concentrate în intervalul aprilie-iunie 2002 s-a considerat necesară analiza situaţiei pentru identificarea cauzelor care au generat acest nivel de risc pentru IN.

MATERIAL ŞI METODE

Scopul studiului a fost de evaluare a distribuţiei şi riscului de expunere la unii factori cauzali pentru IN a bolnavilor la care s-a practicat pleurotomia cu drenaj extern, în perioada aprilie- iunie 2002.

Definiţia şi selecţia cazurilor. Protocolul fiind conceput ca pentru un studiu caz-control, au fost precizate criteriile de definiţie pentru cazurile cu IN şi IN de organ, în conformitate cu standardele Centrului de Control al Bolilor (CDC - Atlanta) şi cele ale Ministerului Sănătăţii şi Familiei din România (2,3). Definirea şi selecţia factorilor studiaţi au fost realizate în funcţie de recomandările existente şi după particularităţile semnalate la nivelul spitalului. Astfel, dintre factorii *extrinseci* au fost urmăriţi: tipul intervenţiei; durata spitalizării pre-operatorii; pregătirea pre-operatorie; caracteristicile interventiei (rezolvarea în urgenţă, locul unde se practică intervenţia, tipul materialelor utilizate, operatorul sau echipa, durata drenajului) şi cei *intrinseci*: vârsta înaintată; starea de soc; antibioticoterapia prelungită şi numărul sau tipul preparatelor asociate; existenţa la internare a unor infecţii anterioare sau concomitente cu localizare pleuro-pulmonară (abcese, empiem pleural, piopneumotorax); co-morbidităţi cu efect anergizant şi imunodepresiv (tuberculoză, diabet insulino-necesitant sau non-necesitant, neoplazii, hepatopatii şi boli pulmonare cronice) (4,5).

Selecţia cazurilor a fost efectuată respectându-se criteriile prestabilite de includere: bolnavi spitalizaţi în serviciul de Chirurgie toracică şi Terapie intensivă (1.287 pacienţi), în perioada aprilie-iunie 2002 (247 pacienţi), la care s-a practicat pleurotomie (77 cazuri) şi care au dezvoltat o infecţie nosocomială pleurală identificată după definiţia de caz şi criteriile de diagnostic (prezenţa secreţiei pleurale purulente din care, prin examen microbiologic, a fost identificat un agent patogen cu particularităţi de sensibilitate la antibiotice şi neizolat în momentul practicării pleurotomiei, dar apărut pe parcursul menţinerii drenajului; prezenţa semnelor de infecţie acută evidenţiate prin febră, subfebrilitate, modificarea testelor hematologice şi probelor inflamatorii; context clinic orientat de starea şi evoluţia bolnavului pe parcursul internării) (16 cazuri). Criteriile de includere pentru cazurile control au ţinut cont de selecţia bolnavilor spitalizaţi în acelaşi serviciu şi pe parcursul aceleiaşi perioade la care s-a practicat pleurotomia, dar care nu au dezvoltat infecţia nosocomială pleurală precizată de absenţa a 1 până la 3 criterii stabilite pentru definiţia cazului de IN de organ (55 cazuri control). Au fost excluse cazurile de IN şi martorii la care s-au practicat alte intervenţii (49 pacienţi) sau care nu fost supuşi unor manevre diagnostice şi terapeutice invazive (127 pacienţi).

S-au constituit, după metoda eşantionajului sistematic, două grupuri de pacienţi la care s-a practicat pleurotomia, diagnosticaţi cu IN de organ (16 cazuri) şi care nu au dezvoltat această infecţie (55 cazuri control). Raportul cazuri - martori a fost de aproximativ 1:4.

Culegerea datelor a fost efectuată prin analiza retrospectivă a foilor de observaţie de unde au fost extrase informaţii privind: sexul pacienţilor; provenienţa (urban/rural), vârsta, durata spitalizării pre-operatorie (ore), durata spitalizării (zile), diagnosticul consemnat la 72 h de la internare, co-morbidităţi (tuberculoză în trecut şi prezent, empiem pleural, abcese pulmonare sau de vecinătate, piopneumotorax, boli anergizante); antibiotice administrate pe parcursul spitalizării (tipul lor, numărul şi asocierile de 1-2 sau >2 preparate); durata drenajului (mai puţin sau peste 30 de zile); intervalul de timp dintre momentul pleurotomiei şi izolarea agentului patogen implicat în etiologia IN. Baza de date şi prelucrarea statistică au fost efectuate în programul EPI/INFO 2002, fiind calculate media, mediana, modulul şi raportul şanselor (odd ratio) pentru fiecare factor de risc analizat. Rezultatele au fost interpretate ca fiind semnificative statistic pentru $p<0,05$ la un interval de încredere de 95%, iar pentru corecţia OR la valori mai mici de 5 din tabelul 2x2 s-a utilizat testul Fisher.

REZULTATE

Dintre cele 16 IN de organ analizate, 43,75% nu au fost diagnosticate şi consemnate pe foaia de observaţie de către clinician. Depistarea lor retrospectivă, după externarea bolnavului, de către medicul epidemiolog, a permis totuşi raportarea corectă a acestora.

Repartiţia pe sex şi mediu demonstrează preponderenţa bărbaţilor şi o diferenţă nesemnificativă statistic atât la pacienţii din grupul caz şi control ca mediu de provenienţă. Vârsta medie a bolnavilor a fost apropiată în cele două grupuri remarcându-se o prevalenţă crescută a persoanelor <60 ani. Durata spitalizării a înregistrat o medie de 71,56 zile la cazuri şi 19,36 la martori, cu extreme între 19 şi 200 zile în primul grup, respectiv 5-72 în grupul control. Dacă bolnavii cu IN au avut în majoritate o perioadă de spitalizare de >30 zile (87,50%), la matori aceasta situaţie a fost întâlnită numai la 9,09%. Durata pre-operatorie a fost < 24h atât la cazuri (75%), cât şi la martori (89,09%) (tab. I).

Antibioticoterapia în asociere de > 2 preparate a avut o prevalenţă de 68,75% şi, respectiv, de 60% la bolnavii din cele două grupuri studiate. Durata drenajului a fost semnificativ mai crescută la cazurile cu IN prezentând o medie de 67,6 zile faţă de 13,36 la martori. Dacă 87,50% dintre

TABELUL I

Date privind bolnavii cu pleurotomie din categoria celor cu infecţie nosocomială şi grupul control

Factori	Cazuri		Martori	
	Nr	%	Nr.	%
Sexul : masculin	13	81,25	43	78,18
feminin	3	18,75	12	21,81
Provenienţa : urban	7	43,75	28	50,90
rural	9	56,25	27	49,09
Vârsta (ani) :				
medie ± DS	38,9±15,80		49,67±15,40	
mediana	36,5		50	
modul	27		43	
valori maxime/minime	19-75		16-83	
< 65 ani	15	93,75	46	83,63
>65 ani	1	6,25	9	16,36
Durata spitalizării (zile) :				
media ± DS	71,56±49,45		19,36±12,18	
mediana	57		17	
modul	57		21	
valori maxime/minime	19-200		5-72	
< 30 zile	2	12,5	50	90,90
> 30 zile	14	87,5	5	9,09
Durata pre-operatorie :				
< 24h	12	75,00	49	89,09
> 24h		25,00	6	10,90

bolnavii cu IN au avut menţinut drenajul pleural extern >30 zile, la martori numai 3,63% au fost expuşi acestui risc. Intervalul dintre pleurotomie şi momentul izolării microorganismului considerat agent etiologic al IN a fost cercetat numai în grupul cazurilor şi a fost de 21,1 cu valori extreme de 6, respectiv 54 de zile.

Dintre co-morbidităţi, la bolnavii cu IN se remarcă prevalenţa crescută a tuberculozei, atât în antecedente (50%), cât şi în perioada spitalizării (37,5%), a empiemului (25%), a piopneumotoraxului (18,75), a bolilor anergizante de tipul neoplaziilor (12,5%) şi alte categorii (25% - câte un caz cu sarcină şi colagenoză). Martorii au avut un nivel de prevalenţă mult mai redus pentru aceşti factori, cu exceptia hepatopatiilor (3,63%, respectiv 0 în grupul cazurilor) şi a bolilor pulmonare cronice (10,9% *versus* 6,25%) (tab. II).

Dintre factorii luaţi în studiu, calcularea OR pentru fiecare dintre aceştia pune în evidenţă un risc crescut, cu semnificaţie statistică dar şi clinică în cazul duratei îndelungate a drenajului pleural, tuberculozei şi asocierilor multiple ale diferitelor antibiotice. Chiar dacă co-morbidităţile infecţioase cum ar fi empiemul pleural şi piopneumotoraxul nu întrunesc, în eşantionul cercetat, condiţiile de semnificaţie statistică, valoarea OR de 2,28 ne atenţioneaza asupra contributiei acestui factor la creşterea riscului pentru IN (tab. III).

Examenul microbiologic a evidenţiat ca etiologie la majoritatea cazurilor cu IN implicarea bacililor Gram-negativ, la 13 din cei 19 pacienţi fiind izolat din lichidul pleural *Pseudomonas aeruginosa*; 2 cazuri au prezentat o asociere de *Pseudomonas aeruginosa* şi *Serattia marcescens* şi numai la un singur bolnav, *Staphylococcus aureus*, tulpină meticilino-rezistentă.

În 10 cazuri, diagnosticul microbiologic s-a bazat pe o singură evaluare pozitivă apărută pe parcursul spitalizării, după un prim examen negativ, iar în 9 cazuri, au fost efectuate investigaţii de laborator repetate, care au relevat la 3 cazuri schimbarea profilului de rezistenţă a tulpinii izolate.

TABELUL II

Co-morbidităţi şi alţi factori urmăriţi în evaluarea riscurilor pentru infecţia nosocomială de organ

Factori	Cazuri		Martori	
	Nr	%	Nr.	%
Co-morbidităţi				
tuberculoză				
Antecedente	8	50,00	5	9,09
Prezent	6	37,50	6	10,90
empiem	4	25,00	11	20,00
piopneumotorax	2	12,50	3	5,45
boli anergizante				
diabet zaharat	0	-	0	-
neoplazii	2	12,50	5	9,09
hepatopatii cronice	0	-	2	3,63
boli pulmonare cronice	1	6,25	6	10,90
alte (sarcină, colagenoză)	2	12,50	0	-
Antibioticoterapie				
media ± DS		4± 2,16		
mediana		4	2± 1,03	
modul		2	2	
valori minime/maxime		1-8	1	
			1-5	
1-2	5	31,25		
>2	11	68,75	22	40,0
Durata drenajului pleural			33	60,0
media ± DS		67,62± 45,8		
mediana		53	13,36± 9,59	
modul		52	10	
valori minime/maxime		19-192	9	
			5-55	
< 30 zile	2	12,50	53	96,36
> 30 zile	14	87,50	2	3,63
Durata pleurotomie - izolare microorganism				
media ± DS		21,06± 14,14		
mediana		19		
modul		6		
valori minine/maxime		6-54		

TABELUL III

Calcularea raportului şanselor şi semnificaţia statistică a unor factori de risc pentru producerea infecţiilor nosocomiale de organ

	Cazuri	Martori	OR	Interval	p
Sexul : masculin	13	43	1,21	0,26-6,37	0,5*
feminin	3	12			*(NS)*
Provenienţa : rural	9	27	1,33	0,38-4,71	0,6
urban	7	28			*(NS)*
Varsta : > 65 ani	1	9	0,34	0,01-3,07	0,2*
< 65 ani	15	46			
Durata pre-operatorie					
< 24h	12	49	0,37	0,07-1,87	0,1
> 24h	4	6			*(NS)*
Co- morbidităţi					
tuberculoza					
prezentă	14	11	28,0	4,8-211	<0,0001*
absentă	2	44			*(S)*
infecţioase (empiem, piopneum)					
prezente	7	14	2,28	0,62-8,44	0,1
absente	9	41			*(NS)*
boli anergizante					
prezente	5	13	1,47	0,36- 5,80	0,5
absente	11	42			*(NS)*
Antibioticoterapia asociată					
> 2	11	22	3,30	0,89-1,84	0,04
1- 2	5	33			*(S)*
Drenaj pleural					
> 30 zile	14	53	185,5	18,97-3175	0,0001*
< 30 zile	2	2			*(S)*

* valoarea lui p este stabilită pe baza testului Fisher pentru valori mai mici de 5 în tabelul 2x2

La unul dintre bolnavi, cu o durată a drenajului pleural de 123 zile, tratat cu 8 antibiotice, sensibilitatea iniţială a tulpinei de *P. aeruginosa* a fost prezentă pentru Imipemen, Meropenem şi Ticarcilină + Ac. clavulanic, pentru ca, după 3 luni, să se instaleze rezistenţă pentru toate preparatele. Un alt caz la care drenajul a fost menţinut timp de 106 zile, sub terapie cu 7 antibiotice, cu sensibilitate iniţială la Imipemen, Meropenem prezintă instalarea după 1 lună a rezistenţei la toate antibioticele. Ca şi în cazurile precedente, la un pacient cu IN şi durată de drenaj de 52 de zile, tratat cu 4 antibiotice şi sensibilitate la Ticarcilină + Ac. clavulanic, Cefoperazonă, după 23 de zile se instalează aceeaşi rezistenţă totală la preparatele antimicrobiene.

Din analiza modului în care a fost aplicată terapia de primă intenţie se remarcă deficienţe în administrarea unor antibiotice,

TABELUL IV

Conduita terapeutică de primă intenţie şi după transmiterea rezultatelor examenului microbiologic la cazurile cu infecţie nosocomială de organ

FO	Microorganism	Terapia de prima intentie	Tratament ulterior	Obs.
59605	*P. aeurginosa*	Amoxicilin	Cefotaxim Gentamicină Amoxicilină	NT R
59661	*P. aeurginosa*	Amoxicilin	Recomandare de continuare a tratamentului la sp. transferat	-
59407	*P. aeurginosa+ Serattia marcescens*	Cefuroxim Amoxicilină Gentamicină Piperacilină	Piperacilină Cefuroxim Meropenem	NT R S
59127	*P. aeurginosa*	Ciprofloxacină	Ciprofloxacină Amoxicilină + Ac. clavulanic Gentamicină Netilmicina	NT NT R NT
59390	*P. aeurginosa*	Cefuroxim Gentamicină Amoxicilină + Ac. clavulanic	Cefpirom	S
59170	*P. aeurginosa*	Penicilină Gentamicină Cefuroxim	Ticarcilină + Ac.clavulanic Cefuroxim Ceftazidim Amoxicilină + Ac.clavulanic	S S S NT
59830	*P. aeurginosa*	Amoxicilină + Ac. clavulanic	Cefoperazonă	S
37086	*P. aeurginosa (tulpină total rezistentă)*	Ampicilină	Ampicilină	R
59532	*Staphylococcus aureus - MTS*	Ampicilină Gentamicină Ceftazidimă	Teicoplamin	NT
59231	*P. aeurginosa*	Ampicilină Gentamicină	Cefpirom	S
59695	*P. aeurginosa*	Ciprofloxacină	Cefoperazona	S
59865	*P. aeurginosa*	Ciprofloxacină Claritromicină Cefoperazonă Amoxicilină+ Ac. clavulanic	Cefoperazona Meropenem	S S
59640	*P. aeurginosa*	Amoxicilină Ciprofloxacină Netromicină Teicoplamin Norfloxacin	Cefpirom Ofloxacin	S R
59792	*P. aeruginosa+*	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin	R

adecvat circulaţiei microorganismelor specifice spitalului si eventual a florei de contaminare a acestor bolnavi cu un teren particular. Recomandările ghidului de antibioticoterapie, editat ca o măsură de limitare a fenomenului semnalat în perioada trimestrului II al anului 2002, sunt cu atât mai utile cu cât şi terapia ulterioară, orientată după rezultatele antibiogramei, prezintă unele abateri de la "standardul de aur" în aplicarea preparatelor antimicrobiene (5) (tab. IV).

DISCUŢII

Prin caracterul lor universal, IN sunt considerate o problemă prioritară de sănătate pentru toate serviciile de asistenţă medicală şi medico-socială. Cu o incidenţă şi prevalenţă subevaluate, valorile indicatorilor de morbiditate şi letalitate la nivel mondial au şi în prezent un caracter estimativ. Se apreciază însă, în mod general, că 5-10% dintre pacienţi pot contracta o IN pe parcursul spitalizării lor. Studiile epidemiologice au demonstrat că nivelul incidenţei este variabil nu numai de la o ţară la alta, dar şi în funcţie de spital, serviciu sau caracteristicile prestaţiilor desfăşurate (6). Astfel, morbiditatea cea mai crescută prin IN se remarcă în unităţile de terapie intensivă, chirurgie, oncologie-hematologie etc. După localizarea lor, pe primele locuri se situează IN urinare (40% din total IN), pulmonare (20%) şi post-operatorii (15%), la acestea din urmă incidenţa variind şi după tipul intervenţiei (4-5%) (7). În România, numărul cazurilor de IN raportate a crescut considerabil de la 1.500-2.000 (1969), la peste 60.000 (2000), mai frecvente fiind cele cu localizare respiratorie, digestivă şi la nivelul plăgilor operatorii (4).

Aceste caracteristici de răspândire ale IN determină organizarea în fiecare unitate medicală şi în special la nivel de spital a comitetelor sau chiar a serviciilor de prevenire şi control a IN (SPCIN) (2). Prin activitatea continuă de supraveghere a IN din Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi, a fost posibilă remarcarea, la un moment dat, a creşterii incidenţei cazurilor de infecţie post-operatorie de organ (pleurală) apărute în serviciile cu risc cel mai înalt pentru această patologie, respectiv chirurgie şi terapie intensivă. Inţial, lipsa unei colaborări directe chirurg - epidemiolog - microbiolog a determinat diagnosticarea tardivă sau lipsa consemnării acestei co-morbidităţi în foaia de observaţie, la externarea bolnavului, ceea ce a făcut imposibilă o bună monitorizare a IN şi raportarea incompletă a cazurilor. Informarea clinicienilor asupra definiţiei de caz a IN, în scopul recunoaşterii acestora cât mai precoce, a modului de identificare şi neutralizare a factorilor de risc, cât şi stabilirea colaborărilor cu microbiologul, infecţionistul (pentru cazurile dificile) şi farmacistul, au dus la ameliorarea evidentă a situaţiei, dovada fiind numărul redus de IN înregistrate ulterior perioadei aprilie-iunie 2002.

Nu este de neglijat faptul că terenul şi multiplele afecţiuni asociate pe care le prezintă bolnavii care necesită intervenţii de urgenţă în serviciile de Chirurgie toracică şi Terapie intensivă pot favoriza circulaţia unor tulpini multiplurezistente în spaţiile de spitalizare şi expunerea bolnavilor la contaminare. De aceea, printre factorii cu valoare crescută a riscului şi cu semnificaţie statistică, se remarcă co-morbidităţile, iar dintre acestea, tuberculoza. Infecţia tuberculoasă în sine creează un teren particular, de maximă receptivitate, care se asociază cu caracteristicile clinice, de evolutivitate a leziunilor pulmonare sau de vecinătate (fibroze, empiem, pneumotorax spontan, lipsa reexpansiunii pulmonare după intervenţia chirurgicală). Absenţa reexpansiunii pulmonare poate explica totodată şi necesitatea menţinerii drenajului pleural extern timp îndelungat (8).

Antibioticoterapia este considerată ca un element care poate creşte probabilitatea selecţiei unor tulpini rezistente, în eventualitatea în care riscul estimat pentru administrarea a peste 2 preparate este de 3,30 ($p=0,04$). În acest context, în alegerea terapiei de primă intenţie se va renunţa la administrarea singulară a aminopenicilinelor şi se va prefera asocierea acestora cu inhibitori de betalactamaze (Amoxicilină + Ac. clavulanic; Ampicilină + Sulbactam). Această atitudine este adaptată caracteristicilor de circulaţie a tulpinilor (mai ales bacili Gram-negativ inductori de betalactamaze) din spital, sau a florei cu care poate fi contaminat pacientul încă de la internare (bolnavi cu abcese, empiem pleural sau piopneumotorax). O altă alternativă pentru iniţierea antibioticoterapiei până la obţinerea rezultatului microbiologic este utilizarea cefalosporinelor sau a aminoglicozidelor cu fluorochinolone (fiind preferată ciprofloxacina sau pefloxacina) (9). Tratamentul dirijat conform antibiogramei este cel mai recomandat, contribuind astfel la sterilizarea microbiologică şi implicit la reducerea perioadei de timp până la vindecarea clinică. Continuarea asocierilor fortuite de antibiotice, păstrându-se în schema de terapie preparatele dovedit ineficiente, ca urmare a rezistenţei agentului patogen, pot explica selectarea pe parcursul spitalizărilor îndelungate a unei flore microbiene multiplurezistente (10,11). Se vor avea în vedere dificultăţile cu care se confruntă clinicianul în tratamentul acestor infecţii prin faptul că patrunderea antibioticului în cavitatea pleurală este redusă, iar nivelul activ antibacterian local poate fi insuficient. Conduita complexă în aceste situaţii impune o corectă drenare a cavităţii, terapia specifică generală şi introducerea antibioticului *in situ* (12,13).

CONCLUZII ŞI RECOMĂNDARI

1. Incidenţa globală a IN în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi a avut un nivel considerat acceptabil (<1%) în perioada 2002-2003. Creşterea la 5,39 % a incidenţei cazurilor de IN post-operatorie de organ în trimestrul II al anului 2002 a impus intensificarea măsurilor de supraveghere şi control.

2. Identificarea pleurotomiei ca manevră invazivă cu risc, constant întâlnită la cazurile de IN de plagă operatorie a determinat luarea măsurilor medicale, epidemiologice şi administrative adecvate. Una din măsurile adoptate a fost redactarea *"Ghidul de antibioticoterapie"* prin colaborarea dintre clinician cu echipa: epidemiolog, microbiolog, farmacist, inclusiv cu specialiştii infecţionişti.

3. Situaţia existentă a impus evaluarea ponderii unor factori de risc asociaţi pleurotomiei prin iniţierea unui studiu caz-control.

4. Tuberculoza se constituie o co-morbiditate care creşte şansa instalării unei IN, la acesta asociindu-se: durata îndelungată a drenajului pleural şi utilizarea unui număr mare de antibiotice pe parcursul spitalizării. Această observaţie impune în mod concret:

- considerarea bolnavilor cu tuberculoză (sau cu alte co-morbidităţi infecţioase) şi cu recomandarea de pleurotomie, la risc major pentru dezvoltarea unei IN fiind necesară izolarea lor de pacienţii deja diagnosticaţi cu IN sau purtători ai unor microorganisme cu potenţial înalt de patogenitate;
- respectarea timpilor, a locului indicat, materialului adecvat executării intervenţiei şi evitarea contaminării bolnavului, mai ales pe parcursul menţinerii drenajului pleural;
- instituirea unei antibioticoterapii empirice în scheme de asociere cât mai restrânse şi ulterior utilizarea ţintită a preparatului / preparatelor în conformitate cu antibiograma.

În contextul profilului etiologic al IN reprezentat în principal de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Serattia marcescens*, se impune respectarea *"standardelor de aur"* pentru instituirea terapiei empirice după criteriile menţionate în ghidul spitalului şi obligativitatea excluderii individualizate, din schema de terapie a antibioticului pentru care antibiograma dovedeşte rezistenţa agentului patogen.

Urmărirea permanentă a bolnavilor care sunt consideraţi încă de la internare a prezenta un risc înalt pentru dezvoltarea unei IN, depistarea încă pe parcursul internării şi cât mai precoce clinic şi microbiologic a cazurilor certe de IN, permit un control epidemiologic eficient al acestor infecţii şi o raportare corectă a cazurilor. Antibioticoterapia judicios administrată determină un succes din punct de vedere microbiologic, prin reducerea selectării şi altor tulpini multiplurezistente, epidemiologic prin limitarea circulaţiei tulpinilor rezidente de spital, avantaj clinic prin ameliorarea calităţii vieţii pacientului şi economic ca urmare a reducerii considerabile a costurilor.

BIBLIOGRAFIE

1. *** CDC-NNISS. System National Nosocomial Infections Surveillance Report. *Am J Infect Control* 1997; 25: 477-485.
2. *** Ordinul MS nr. 984/23.06.1994 pentru adoptarea normelor privind organizarea supravegherii şi controlului infecţiilor nosocomiale. MS - ISP. Bucureşti 1994.
3. *** CDC. Public Health Focus: Surveillance prevention and control of nosocomial infections. *MMWR* 1992; 41:783-787.
4. Azoicăi D. Infecţii nosocomiale. In: Ivan A, editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi: Polirom, 2002, 738-754.
5. Azoicăi D, Corcaci DC. *Ghid de antibioticoterapie pentru practica medicală în Spitalul de Pneumologie Iaşi*. Iaşi: Junimea, 2002.
6. Edwards JE, Bodey GP, Bowden RA et al. International Conference for the Development of a Concensus for the Management and Prevention on Severe Candida Infectious. Clin Infect Dis 1997; 25: 43-59.
7. Pilly E, Maladies infectieuses, APPIT, ed. E.Pilly (coord), Ed. Montmorency, 2M2,1999
8. *** Alternatives to established surgical prophylactic practices. Nosocomial Infection Today. Third International Symposium of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Venice, 5-8 nov., 2000. *J Hosp Infect* 2002; 50, suppl A: S1-S23.
9. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocopromised host. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, editor. *Principles and practice of infectious diseases*, ed. V. 2000, 3102-3126.
10. Weinstein RA. Infection control in the hospital, In: Braunwal E, editor. *Principles of internal medicine*, ed. XV. 2001, 853-856.
11. *** WHO. Global strategy for containtment of microbial resistance. Weekly Epidem Rec 2001; 38, 76: 289-300.
12. Angelescu M. *Terapia cu antibiotice*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1998.
13. Chiotan N, Setlacec D. *Probleme actuale ale infecţiilor chirurgicale*. Bucureşti: Ed. Naţională, 2000.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

FERTILITATEA POPULAŢIEI FEMININE ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE

Elena Mihaela Cărăuşu[1], L.L. Indrei[2], Mariana Voitcu[1], Macovei Olimpia[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Management Sanitar
2 Disciplina Igiena Alimentaţiei
3 Direcţia de Sănătate Publică Iaşi

WOMEN FERTILITY IN TRANSITION PERIOD (Abstract): In the last period, women fertility declined significantly. A series of factors were taken into account in a survey that included a number 440 women from Iaşi county. More than half of the women have one (27.14%) or two children (30%) and almost 55% of women are satissfied with the number of children they already have. The main factors that seems to influence the fertility are: women age, duration of marriage and women profession. **Key words**: FERTILITY, MARRIAGE

În ultima perioadă, evoluţia fertilităţii populaţiei feminine este nesatisfăcătoare, nivelul acesteia scăzând progresiv; această scădere este reală şi sistematică. Majoritatea autorilor susţin că fertilitatea depinde de cadrul social în care trăieşte familia şi că fertilitatea va fi crescută acolo unde cadrul social va oferi condiţii optime satisfacerii intereselor părinţilor şi copiilor lor (1,4). În cazul când copiii născuţi creează probleme şi dezavantaje familiei lor, fertilitatea acestor familii va scădea, dar, se observă şi un fenomen paradoxal: în cazul în care nivelul de trai creşte fertilitatea scade deoarece în aceste cazuri apar noi concepţii de viaţă, necesităţi mai mari, alte preocupări (3). Categoria socială, profesiunea, religia, gradul de cultură au o importantă influenţă asupra fertilităţii feminine: cu cât categoria socială şi gradul de cultură sunt mai ridicate, cu atât fertilitatea este mai scăzută; astfel, familiile de intelectuali au fertilitatea cea mai scăzută (2). Vârsta femeii la căsătorie şi debutul relaţiilor sexuale influenţează semnificativ fertilitatea; astfel, debutul precoce al relaţiilor sexuale şi durata mai mare a căsătoriei determină o fertilitate mai ridicată (5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru studiul fertilităţii am întreprins o anchetă asupra populaţiei feminine cu vârste cuprinse între 15 şi 49 ani, cu domiciliul în Iaşi şi în judeţele limitrofe. Ancheta şi-a propus să elucideze următoarele probleme privind fertilitatea:

- care este concepţia şi comportamentul demografic al femeii în ceea ce priveşte numărul de copii doriţi la data căsătoriei şi de ce dorea acel număr de copii;
- opiniile femeii cu privire la mărimea familiei, mai precis, numărul de copii pe care femeia îi consideră necesari.

Ţinând seama de scopul anchetei, ipotezele cercetării au fost axate pe:

- evaluarea comportamentului demografic în funcţie de grupa de vârstă;
- evaluarea comportamentul demografic în funcţie de durata căsătoriei;
- influenţa ocupaţiei femeii asupra com-

portamentului demografic;

- influenţa unor factori ca: sănătatea soţiei, a soţului şi numărul întreruperilor de sarcină, asupra numărului de copii realizaţi.

Pentru acest studiu a fost ales un lot de 140 persoane de sex feminin; inventarul populaţiei feminine a fost de N=440. S-a stabilit ca cercetarea să cuprindă femei la prima căsătorie; gruparea pe grupe de vârstă cincinale (pe baza anului naşterii femeii) s-a realizat luând ca an de referinţă, anul efectuării anchetei, 2002. Stabilirea mărimii totale a eşantionului şi a fiecărui strat al său, s-a făcut după formula de calcul elaborată de D. Enăchescu indicată pentru studiul nostru deoarece ţine seama de nivelul fertilităţii fiecărei grupe de vârstă.

$$\mu = \sqrt{\frac{1}{N^2}\left[\frac{\left(\sum_{j=1}^{g} N_j S_j\right)^2}{n} - \sum_{j=1}^{g} N_j S_j\right]} \qquad n_j = \frac{\frac{N_j}{N} S}{\sum_{j=1}^{g} N_j S_j} N$$

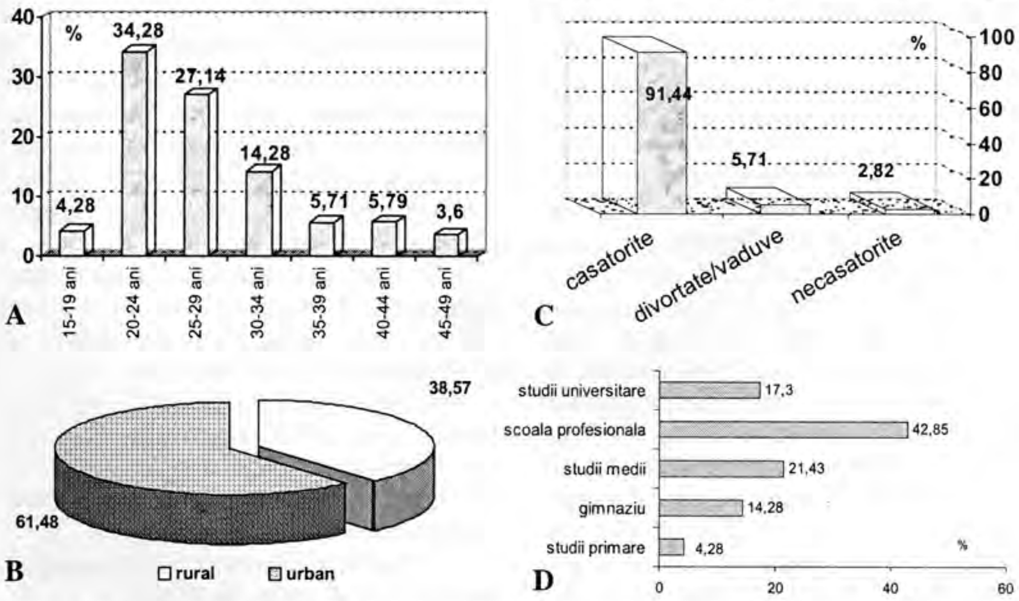


Fig. 1. Structura lotului studiat. a. Structura lotului - pe grupe de vârstă; b. Structura lotului - pe medii de reşedinţă; c. Structura lotului în funcţie de starea civilă; d. Structura lotului în funcţie de şcolarizare.

TABELUL I

Numărul de camere

Nr. camere	1	2	3	≥4
% femei	17,14	28,57	42,86	11,43

TABELUL II

Numărul membrilor familiei

Nr. membri	2	3	4	5	≥6
% familii	28,57	25,71	22,86	8,57	14,29

unde:

μ = eroarea standard; N = volumul colectivităţii generale;

N_j = efectivul fiecărei grupe de vârstă;

S_j = abaterea standard în cadrul fiecărui strat al colectivităţii generale;

n = volumul eşantionului; n_j = efectivul fiecărui strat din eşantion.

S-a acceptat de la început o eroare maximă admisă de 0,03 (adică 3%) şi un prag de semnificaţie (p) de 0,05 (adică o probabilitate a exactităţii rezultatelor de 95%).

Structura eşantionul studiat este redată în fig. 1.

Următoarea etapă a fost cunoaşterea ocupaţiei femeilor investigate. În grupa agricultoarelor am inclus femeile care muncesc efectiv la munca câmpului; în grupa celor casnice am inclus femeile care muncesc în propria gospodărie; în grupa celor cu studii superioare am inclus persoanele angajate care au absolvit studii superioare sau le efectuează în prezent; în grupa femeilor angajate sunt incluse: vânzătoare, îngrijitoare, funcţionare, asistente ş.a. S-a urmărit încadrarea femeilor cuprinse în studiul nostru în grupele precizate, astfel: 20,00% erau agricultoare, 22,86% - casnice, 41,43% - angajate (cu studii superioare - 10,00%), 5,71% - şomere.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analizând vârsta femeii la căsătorie s-a observat că: 27,14% aveau între 15-19 ani, 54,86% între 20-24 ani, 12,86% între 25-29 ani, 5,75% între 30-34 ani şi 1,43% între 35-39 ani.

Studiul asupra vârstei soţului (concubinului) arată că: 2,86% aveau între 15–19 ani, 14,28% între 20–24 ani, 40,00% între 25-29 ani, 14,28% între 30- 34 ani, 8,51% între 35-39 ani, 5,73% între 40-44 ani şi 14,28% între 45-50 ani.

În ceea ce priveşte şcolarizarea soţului am obţinut următoarele rezultate: 2,86% dintre aceştia nu au absolvit 8 clase, 14,28% au studii gimnaziale, 37,14% au studii medii neterminate, 21,44% au studii medii, 7,64% - şcoală profesională şi 17,14% - studii superioare.

În ultimul rând, din punct de vedere a studiului ne-a interesat ocupaţia soţului. Astfel, 22,86% erau agricultori, 50,00% - angajaţi, 15,71% cu studii superioare şi 11,43% - şomeri. Menţionăm că în grupul agricultorilor am inclus bărbaţii care muncesc efectiv la munca câmpului, în grupul cu studii superioare am inclus persoanele care au absolvit studii superioare sau le efectuează în prezent şi în grupa celor angajaţi am inclus muncitorii, vânzătorii, muncitori CFR ş.a.

Din observarea datelor prezentate reiese că în cadrul lotului o pondere destul de mare o au femei cu vârsta între 20-34 ani, cu soţii având vârste între 20-35 ani. Din punct de vedere al şcolarizării predomină, atât în cazul femeilor cât şi al bărbaţilor, persoanele cu mai mult de 8 până la 12 clase absolvite. Ca ocupaţie, până în 50% dintre femei şi bărbaţi sunt angajaţi şi aproximativ un sfert sunt agricultori.

Analiza condiţiilor de locuit ale familiei relevă că 57,14% dintre acestea au locuinţă separată, 34,28% au locuinţă comună cu alte persoane şi 8,58% au locuinţă de necesitate; în ce priveşte numărul de camere în care locuiesc datele variază (tab. I). Structura lotului după numărul membrilor familiei este redată în tab. II.

Important ni s-a părut investigarea numărului de persoane ce locuiesc împreună (tab. III). şi a numărului persoanelor care aduc venit în familie (tab. IV).

Din venitul adus în familie pot fi întreţinute un număr variabil de persoane (tab. V). Familiile pot să locuiască, sau nu, cu părinţii unuia dintre soţi; aceasta presupune un număr mai mare de membri de întreţinut deoarece peste 40,00% locuiesc cu cel puţin unul dintre părinţi.

Copiii familiei pot fi îngrijiţi de mamă, dar şi alte persoane se pot ocupa de îngrijirea copiilor când mama nu este acasă. Copiii familiei sunt îngrijiţi de: mamă - 38,57%, bunici -20,00%, alte cazuri -

TABELUL III

Numărul persoanelor care locuiesc împreună

Nr. persoane	2	3	4	5	≥6
% familii	30,00	24,46	21,43	13,65	11,43

TABELUL IV

Numărul persoanelor care aduc venit

Nr. celor cu venit	1	2	3
% familii	30,00	58,57	11,43

TABELUL V

Numărul persoanelor întreţinute

Persoane întreţinute	2	3	4	5	≥ 6
% familii	27,14	30,00	21,43	7,14	14,29

TABELUL VI

Numărul de copii realizat

Număr de copii realizat	0	1	2	3	≥ 4
% femei	25,71	27,14	30,00	7,15	10,00

15,72% şi nu este cazul - 25,71%. De menţionat că în categoria „nu este cazul" am inclus familiile fără copii sau în care copiii sunt mari.

Un ultim aspect important pentru condiţiile în care trăiesc familiile chestionate este venitul mediu lunar: 31,44% dintre femeile chestionate având un venit mediu lunar redus, sub nivelul venitului minim garantat, 24,26% având salarii corespunzătoare venitului mediu pe economie şi numai 10,00% au venituri peste media pe economie, iar 34,30% au venituri inconstante de la o lună la alta.

În urma acestei etape a studiului am putut observa că mai mult de 50% dintre femeile interogate şi familiile lor au locuinţă separată şi în cea mai mare parte 2 sau 3 camere. Există un număr mare de familii fără copii (2 membri), iar majoritatea familiilor au un număr mic de copii (1 sau 2). Doar în 58% din cazuri în familie există două venituri şi aproape jumătate din familiile interogate locuiesc cu cel puţin unul din părinţii soţilor. În ceea ce priveşte venitul familiei observăm că mai mult de jumătate dintre acestea au venituri reduse.

Studiul comportamentului demografic

Numărul de copii născuţi de femeia investigată

Un prim indiciu în ce priveşte comportamentu demografic al femeii îl dă numărul de copii realizat de femeia investigată până la data efectuării studiului (tab. VI).

Observăm din datele redate în tabelul anterior că aproximativ un sfert dintre femeile investigate nu au avut copii până la data anchetei, aceasta datorându-se: unor motive patologice - 88,89% sau propriei voinţe - 11,11%. Dintre cele care au copii, peste jumătate au 1 sau 2 copii, puţine fiind cele care au un număr mai mare de copii (3 sau 4) şi foarte puţine cele care au mai mult de 5 copii. Motivul evocat pentru care au acest număr de copii fiind: atâţia şi-au dorit - 78,84%, nu au folosit mijloace contraceptive pentru a evita sarcina - 7,30%, nu au răspuns - 3,86%. Am observat că numărul de copii realizat variază în relaţie directă cu vârsta femeii şi durata căsătoriei şi în relaţie inversă cu ocupaţia femeii.

Numărul de copii dorit de femeia investigată la data căsătoriei

Investigând acest aspect, toate femeile au răspuns la această întrebare ceea ce arată că aveau o idee clară despre numărul membrilor familiei pe care îi doreau la începutul căsătoriei: Relevant este faptul că, din totalul femeilor anchetate 5,72% nu şi-au dorit nici un copil, 15,71% şi-au dorit un copil. Cea mai mare parte a femeilor (45,71%) şi-au dorit la data căsătoriei un număr de 2 copii şi 32,86% şi-au dorit un număr mai mare de copii.

Întrebate la ce distanţă de la căsătorie şi-au dorit primul copil femeile au răspuns: la 1 an -60,00%, la 2 ani - 22,16%, la mai mult de 3 ani - 17,14%. Majoritatea femeilor şi-au dorit primul copil în primul an de căsătorie. Întrebate apoi la ce distanţă de primul şi-ar fi dorit să aibă al doilea copil, femeile din lotul studiat au răspuns: la 1 an - 22,86%, - la 2 ani - 21,43%, la mai mult de 3 ani - 55,71%. Majoritatea femeilor au răspuns că şi-ar dori al doilea copil la o distanţă mai mare de 3 ani de la primul copil. Întrebate dacă îşi mai doresc în prezent copii, pe lângă cei pe care îi au observăm că cea mai mare parte a femeilor (54,86 %) sunt mulţumite cu numărul de copii realizat şi nu-şi mai doresc alţi copii (tab. VII).

TABELUL VII

Număr de copii doriţi la data anchetei

Număr copii doriţi	0	1	2
% femei	54,86	22,86	24,28

Motivele pentru care au afirmat că nu-şi mai doresc copii au răspuns că acestea sunt: patologice - 13,52%, financiare - 86,48%; motivul financiar este deci principala cauză pentru care femeile îşi doresc un număr mic de copii.

Factorii care influenţează fertilitatea

Din rezultatele obţinute în acest studiu rezultă că principalii factori care influenţează fertilitatea femeilor sunt: vârsta femeii, durata căsătoriei, ocupaţia femeii. În afară de aceşti factori fertilitatea mai este influenţată şi de factori legaţi de mediul familial, social ce pot modifica comportamentul demografic al femeii.

Întrebând femeile de ce la vârsta căsătoriei nu au dorit copii sau au dorit un număr mic de copii acestea au invocat următoarele cauze: viaţa mai uşoară cu copii puţini - 14,00%, vârsta înaintată - 19,00%, starea precară de sănătate - 12,00%, căsătoria recentă - 8,00%, soţii locuiesc separat - 3,00%, stare materială precară a familiei - 34,00% şi alte cauze - 10,00%. Menţionăm că în categoria „alte cauze" au fost incluse: teama de a naşte, teama că noi născuţii vor fi bolnavi, lipsa unei locuinţe corespunzătoare, imposibilitatea supravegherii copiilor, frica de a pierde locul de muncă şi neînţelegerile familiale.

Femeile care au care au realizat un număr mare de copii au motivat prin: dorinţa soţului de a avea copii mulţi - 11,00%, a rămas însărcinată pentru că nu a cunoscut şi aplicat metode de contracepţie - 23,00%. O deosebită influenţă negativă asupra fertilităţii o prezintă numărul mare de întreruperi de sarcină.

CONCLUZII

Numărul de copii realizaţi de femeile investigate este cel mai adesea de unu (27,14%) sau doi (30%). Femeile care nu au copii sau nu mai doresc copii motivează această opţiune cel mai des, prin problemele de ordin financiar pe care aceştia le-ar pune.

Cele mai multe femei îşi doresc primul copil la un an de la căsătorie (60%), iar al doilea la mai mult de trei ani de la primul (55,71%). Numărul ideal de copii pentru o familie este considerat de jumătate dintre femeile interogate ca fiind de 2 copii.

În ce priveşte condiţiile de viaţă ale familiei putem afirma că peste jumătate dintre femeile interogate (55,70%) au venituri medii foarte mici pentru un nivel de viaţă decent.

Fertilitatea feminină depinde de durata căsătoriei şi vârsta femeii.

La femeile de vârstă identică, dar cu o durată a căsătoriei mai mare, fertilitatea este mai ridicată decât la cele cu durata căsătoriei mai mică. Durata căsătoriei are un rol principal, vârsta femeii jucând un rol secundar.

Fertilitatea feminină este influenţată de categoria socială şi ocupaţia femeii. Încadrarea femeii în activităţi productive, deşi aduce anumite drepturi (concediu prenatal, postnatal), în general reduce fertilitatea şi ridică o serie de probleme familiale, legate de creşterea şi educarea copiilor.

Trebuie intensificată, de asemenea, educaţia pentru sănătate în rândul femeilor (în special salariate) prin care să li se arate acestora că în colectivităţile speciale temporare (creşe), copiii vor fi îngrijiţi în condiţii optime, atât din punct de vedere medical cât şi educativ.

Un alt factor care influenţează fertilitatea este starea de sănătate a soţiei şi a soţului ; dacă ambii parteneri sunt sănătoşi, puterea de reproducere va fi mai mare.

BIBLIOGRAFIE

1. Duda R. *Sănătate publică şi management*. Iaşi : Moldotip, 1996.
2. Enăchescu D, Marcu MGr. *Sănătate publică şi management sanitar*. Bucureşti : All, 1995.
3. Hassoun O, Jourdain A. Contraception and abortion in the countries of easten Europe. *Cahiers de Sociologie et Demografie Medicale* 1995 ; 35 (2) : 99-123.
4. Miller K. Rosenfield A. Population and women's reproductive health : an international perspective. *Ann Rev Public Health* 2002 ; 22 : 359-382.
5. Mosher WD, Bachrach C.A. Understanding U.S. fertility : continuity and change in the National Survey of Family, 1989-1995. *Family Planning Perspective* 1996 ; 28 (1) : 4-12.

NOUTĂŢI

BUDESONIDE ÎN TRATAMENTUL COLITEI COLAGENICE

Colita colagenică este o formă microscopică de colită idiopatică, caracterizată clinic prin diaree cronică apoasă şi morfopatologic prin transformare colagenică subepitelială şi infiltrat limfoplasmocitar. Studiul compară efectele terapeutice clinice şi histologice ale tratamentului oral cu budesonide (Entocort capsule) la 51 de pacienţi diagnosticaţi şi confirmaţi bioptic cu o formă de colită colagenică. Preparatul a fost administrat timp de 6 săptămâni în doză de 9 mg/zi. Remisiunea clinică, evaluată pe baza unor chestionare tip, s-a obţinut la 86,9% dintre pacienţi, iar remisiunea histologică a fost evidentă la 60,9% dintre pacienţi, rezultate convigătoare pentru promovarea preparatului în tratamentul colitei colagenice (Miehlke St et al. Budesonide treatment for collagenous colitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Gastroenterol 2002 ; 123 : 978-984).

Corina Dima-Cozma

ASOCIEREA PROTECTIVA ASPIRINA/AINS ŞI CANCERUL ESOFAGIAN

În scopul evaluării rolului aspirinei şi AINS în chemoprevenţia cancerului esofagian s-a realizat o meta-analiză prin consultarea bazelor de date Medline, Biosis (perioada 1980-2001), literatura de specialitate şi o serie de experţi. Informaţiile au fost prelucrate independent de către 2 specialişti. Studiul s-a bazat pe evaluarea consumului de aspirină, AINS sau asocierea lor, evaluarea neoplasmului esofagian, precum şi a riscului relativ obţinut din prelucrarea datelor. În final s-au analizat 9 studii (2 studii de cohortă şi 7 de control), însumând 1813 pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm esofagian. Datele statistice au arătat o corelaţie pozitivă între consumul crescut de aspirină şi AINS cu o incidenţă scăzută a neoplasmului esofagian. S-a demonstrat că efectul protector este mai ridicat în cazul administrării aspirinei comparativ cu AINS, rol protector care se constată independent de tipul histologic. Concluzii : Rezultatele acestui studiu susţin rolul protector al administrării aspirinei şi AINS în prevenţia neoplasmului esofagian, deschizându-se astfel o nouă cale de cercetare ce vizează predominant pacienţii cu risc crescut de a dezvolta un proces malign la acest nivel (Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol* 2003 ; 124 : 47-56).

Dana Mitrică

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF A PRODRUG CONTAINING NICOTINIC ACID IN RATS. CORRELATION WITH PLASMATIC LEVELS

Cristiana Filip[1], Didona Ungureanu[1], Nastasia Gheorghiţă[1], N Ghitler[2], G. Mocanu[3], M. Nechifor [4]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Department of Biochemistry
School of Dental Medicine
4 Department of Pharmacology
2. Institute of Public Health "M. Ciucă" Iaşi
3 Institute of Macromolecular Chemistry "P. Poni" Iaşi

HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF A PRODRUG CONTAINING NICOTINIC ACID IN RATS. CORRELATION WITH PLASMATIC LEVELS (Abstract): We have studied a macromolecular prodrug that contains nicotinic acid bound on a polymeric support of dextran. We have determined plasmatic levels of nicotinic acid, by a HPLC method, after macromolecular conjugate administration for a 24 hours period. In order to study the hypolipidemic effect, triglyceride levels were determined and correlated with plasmatic levels of nicotinic acid. The obtained data show that, starting from 6 hours after polymeric conjugate administration, plasmatic levels of nicotinic acid are high enough to determine a significantly decrease in triglycerides level. As a conclusion we assume that the active substance was gradually released from the polymeric support leading to a prolonged presence of the active substance in the body, which caused a lowered triglycerides level. **Key words**: NICOTINIC ACID, PLASMATIC LEVEL, HIPOLIPIDEMIC EFFECTS

Dislipidemia represents an important medical problem and it is the major cause in atherosclerosis. The cardiovascular diseases (heart failure, vascular brain accidents) are today the main cause of death in the world. For that reason the efforts made in the last two decades for an appropriate medication have been multiplied.

The researches follow three main directions :

- synthesis and testing new hypolipidemic drugs (e.g. HMGCoA reductase inhibitors) ;
- development of some already known classes of drugs (eg the increased synthesis of statines and fibrats) ;
- enhancement of some old classes of hypolipidemic drugs which utilization has been restricted for different medical reasons. This group includes nicotinic acid.

Nicotinic acid plays an important role in human cellular function. An inadequate dietary supply of niacin leads to pellagra, a disease involving the skin, gastro-intestinal tract and central nervous system.

Nicotinic acid also exerts a number of pharmacological activities at doses higher than the normal daily requirement of this compound. Of clinical importance are the antihypertensive effects in medium doses of 100-150 mg/kg, and hypolipidemic effects at high doses of 300 mg - 6 g/kg. It decreases VLDL synthesis and reduces free fatty acid flux from adipose tissue to the hepatic cells and also produces a HDL increased synthesis.

Despite its efficiency nicotinic acid had been less used because of it side effects such as: flushing, prurit and gastric irritability. The intensity of these side effects is direct proportional with nicotinic acid plasmatic levels. An approach to improve nicotinic acid pharmacokinetic and to reduce its side effect is the synthesis of controlled release systems from which the drug be constantly released in amounts that avoid the pick plasma concentrations. Bounding nicotinic acid on a biodegradable polymeric support of dextran represents such a possibility.

In this paper we have studied a polymeric conjugate which contains nicotinic acid bound on a polymeric support of dextran. We have determined the plasmatic levels of nicotinic acid after polymeric conjugate administration as compared with unbound (free) nicotinic acid, in rats.

In order to study the hypolipidemic effect we have determined triglycerides levels and we have correlated them with plasmatic levels of nicotinic acid. We have chosen triglycerides because, from all the lipids, triglycerides show the quickest answer to the metabolic changes.

MATERIALS AND METHODS

Chromatographic conditions

We have used the following chromatographic system:

- liquid chromatograph (HPLC) Beckman, Module 126, UV detector , Module 166;
- stationary phase ODS column 5 mm, 250 x 4,6 mm;
- mobile phase: $CH_3OH : NH_3$ (25%) (100 : 2): bi distilled water (50 : 50)
- detection was performed at 220 nm
- flow 0,8 ml/min, work temperature 25°C

Sample preparation

An aliquot of 0,5 ml of plasma have been added with 3 ml acetone : HCl (9 : 1) in a test tube and shaken for 2 minutes at Vortex mixer. After centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes, 3 ml of supernate were transferred into a screw capped test tube containing 3 ml of chloroform and shaken 10 minutes at Vortex. After a new centrifugation at 1500 rpm for 5 minutes, 0,350 ml of the supernate were acidified with 0,1 ml of 0,1 N HCl (1) and dried up. The dried residue has been washed with 1ml of absolute methanol. An aliquot of 0,95 ml were taken to dry in vacuum. The new residue has been washed with 1 ml acetone and 0,95 ml have been evaporated to dryness. The last residue has been solved in 200 ml mobile phase and injected into the column.

Determination of plasma concentration

We have determined the plasmatic concentration of nicotinic acid at different moments after the administration of polymeric conjugate as compared with the plasmatic levels after free nicotinic acid administration, in rats. We worked on two series of six adult Wistar male rats, weighting between 150 - 200 g. Animals received no food 24 hours before drug administration, but had free access to water.

Series I - received free nicotinic acid 300 mg/ kg, on endogastric catheter.

Series II - received polymeric conjugate in equivalent dose to series I (equivalent dose means that the amount of nicotinic acid contained in the polymeric conjugate is equal with the amount administered in series I).

Samples of blood were taken before the experiment, at 1, 2, 3, 4, 6, 12 and 24 hours after administration from the retro-orbitary plexus. Plasmatic levels of nicotinic acid were determined by the chromatographic method presented above.

Determination of triglycerides concentration

Triglycerides have been mobilized by fasting animals for 24 hours (2). Plasmatic levels were determined initially, after 24 hours of fasting, before drug administration and after drug administration for a 24 hours period.

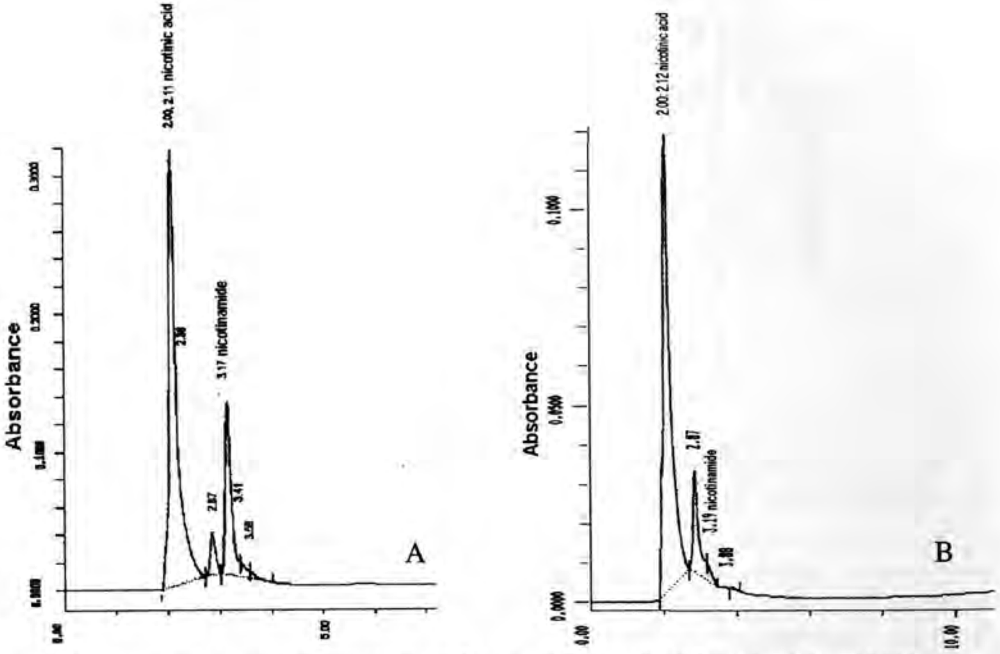


Fig. 1. Chromatograms of plasma obtained from rats that received free nicotinic acid (A) and polymeric conjugate (B)

Plasmatic levels of triglycerides were determined using an enzymatic method (Dow Chemicals, USA) (2). Obtained data were interpreted by Anova test.

RESULTS

We have determined the plasma concentration of nicotinic acid after free nicotinic acid and polymeric conjugate administration. Chromatograms of plasma obtained from rats that received nicotinic acid and polymeric conjugate are presented in fig. 1.

Nicotinic acid is well separated from nicotinamide and other interfering compounds. Chromatograms obtained from rats that received free nicotinic acid (fig. 1a) indicate the presence of 3 compounds: nicotinic acid, nicotinamide and nicotinuric acid, mean wile the chromatograms obtained from rats receiving polymeric conjugate (fig. 1b) indicate the presence of only 2 compounds: nicotinic acid and nicotinamide.

These results are similar with literature which indicate the fact that the ratio in which these compounds appear depend on the administered dose as follows: in basal situation (when nicotinic acid comes from food) the main metabolites are N-metil nicotinamida; N-metil, 4 oxopiridin 3-carboxamida and N metil, 6 oxopiridin 3-carboxamida, nicotinuric acid is present only in traces, mean wile under treatment (continuous administration) nicotinamide and nicotinuric acid become the main metabolites (3).

The profile of nicotinic acid concentration within 24 hours is presented in fig. 2. The shape of the elimination curve indicates that the maximum plasma concentration (C_{max}) is reached 1 hour after administration for free nicotinic acid (series I). Between 2 - 6 hours there is a three fold

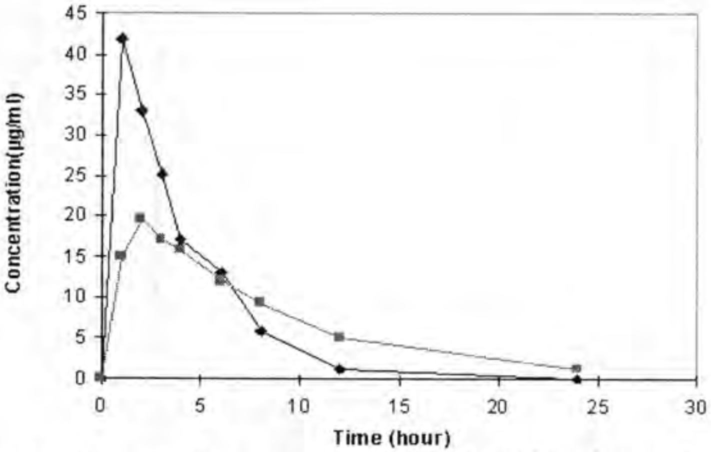


Fig. 2. The time/concentration curve of the nicotinic acid in plasma after free nicotinic acid (—♦—) and polymeric conjugate administration (—■—), in rats

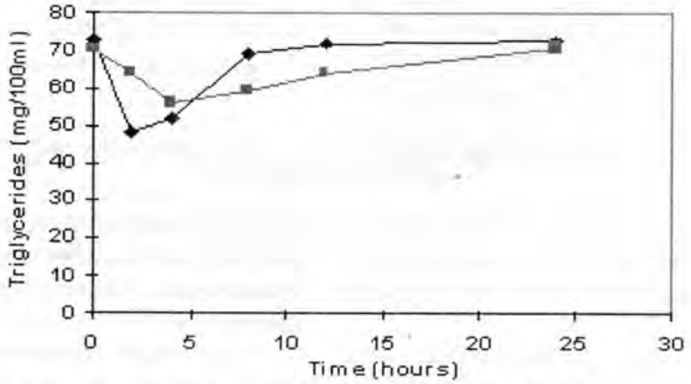


Fig. 3. The plasmatic level of triglycerides (mg/100ml) after free nicotinic acid (—♦—) and polymeric conjugate (—■—) administration, in rats

decrease for plasma levels. This results are in good agreement with literature data (4,5), that show that after 6 hours after administration there are no significant amounts of the drug in the blood. At 24 hours after administration, nicotinic acid is present only in physiologic concentration.

At series II which received the polymeric conjugate, nicotinic acid reaches the maximum plasma concentration 2 hours after administration. The value of the C_{max} is smaller than that for free nicotinic acid. The smaller concentrations realized by the polymeric conjugate might be explained by a slower release of the drug from the polymeric support. This might be an advantage as the peak concentrations, responsible of the side-effects, are avoided. After three hours the plasma concentrations of nicotinic acid slowly decrease, which confirm a continuously release of the drug from the polymeric conjugate.

The plasmatic levels of triglycerides after free nicotinic acid and polymeric conjugate administration are presented in fig. 3. The obtained data were statistically interpreted by Anova test, $p < 0,05$ was considered statistically significant. Obtained data show a reverse correlation between plasmatic level of nicotinic acid and plasmatic level of triglycerides.

In series I, two hours after administration, when plasmatic level of nicotinic acid reaches C_{max}, the plasmatic levels of triglycerides are the lowest. As the plasmatic levels of the drug decrease, triglycerides levels become higher. At 24 hours triglycerides practically reach the starting values.

In series II the triglycerides plasmatic levels are lower starting from 6 hours after administration, corresponding to a satisfactory release of nicotinic acid from the polymeric conjugate. After 24 hours they also attend the starting values.

DISCUSSION

The plasma decay curves show that for the series that received free nicotinic acid, drug reaches the highest concentration within 1 hour. The hypolipidemic activity is highest and the plasmatic level of triglycerides presents the lowest concentration. According to the fall of nicotinic acid concentration (as a consequence of its rapid elimination from the body) the plasmatic levels triglycerides rises and the hypolipidemic activity decreases as well. Around 8 hours after free nicotinic administration triglycerides return to the starting value.

Plasma nicotinic acid measured in rats given the polymeric conjugate reaches the highest concentration after 2 hours from the moment of administration. This value is smaller than that obtained for the rats given free nicotinic acid. As consequence the decrease in triglycerides level is smaller. In the following hours the plasmatic level of nicotinic acid decreases very slowly and about 6 hours after administration becomes bigger than the corresponding level in series that received free nicotinic acid. In good agreement with the presence of nicotinic acid in blood, triglycerides levels are kept at a low level for a long period of time and hypolipidemic activity last for almost 12 hours after administration. After 24 hours there is no hypolipidemic activity in both series.

As a conclusion we can assume that after polymeric conjugate administration nicotinic acid is present in rat body for a long lasting period of time at levels which avoid peck plasma concentration and assure a satisfying hypolipidemic activity.

REFERENCES

1. Takikawa K, Miyazaki K, Arita T. High-performance liquid chromatographic determination of nicotinic acid and its metabolites, nicotinuric acid and nicotinamide, in plasma. *J Chromatogr* 1982; 233: 343.
2. Saubetin L, Galli G, Puglisi L, Ciapponi MG, Paoletti R. Analysis of freenicotinic acid released by a polymeric preparation using a mass fragmentographic technique. *Pharmacological Research Communications* 1981; 2 (13): 141.
3. Gugler R. Clinical Pharmacokinetics of Hypolipidaemic Drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1978; 3: 425.
4. Shibata K. Simultaneous Measurement of nicotinic acid and its major metabolite in blood and urine by a reversed-phase high-liquid chromatography. *Agric Biol Chem* 1988; 52 (11): 2973.
5. Iwaki M, Ogiso T, Hayashi H, Lin ET, Benet LZ. Simultaneous measurement of nicotinic acid and its major metabolite, nicotin uric acid in urine using high-performance liquid chromatography; application of solid-liquid extraction. *J Chromatogr* 1994; 661: 154.

INFLUENŢA FUMATULUI ASUPRA MALONDIALDEHIDEI ŞI A GRUPĂRILOR SULFHIDRIL LIBERE PLASMATICE

Cornelia Mircea[1], Luminiţa Agoroaei[1], Elena Butnaru[1], Daniela Ilicenko[2], Maria Proca[1]
Universitatea de Mecină şi Famacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Toxicologie
2 Centrul de Transfuzie Sanguină Iaşi

MALONDIALDEHYDE AND FREE THIOL GROUPS FROM SMOKERS PLASMA (Abstract): The nicotine and oxidants from cigarette smoke, could generate oxidative stress in human body. In our study, we determinated malondialdehyde and free thiol groups in smokers plasma, the experiment was effectuated to blood donors, smokers (20 persons) and non-smokers (12 persons). The determinations was effectuated with 2-thiobarbituric acid for malondialdehyde and with 5,5'- DTNB for thiol groups. The results was expessed in mmol/L for malondialdehyde and mmol/ml for free thiol groups. Smokers presented higher values for malondialdehyde (1.519±0.683), than non-smokers (1.362±0.664). The free thiol groups values was decreased at smokers (0.502±0.136), than non-smokers (0.517±0.120). Statistically, insignificant differences (p>0.05) between smokers and non-smokers, for both parameters, could be determinated by the small number of cigaretts smoked (12-15 cigaretts/day), also by the alcohol, because all persons drunk occasionally alcohol. **Key words**: MALONDIALDEHYDE, FREE THIOL GROUPS

Fumul de ţigară conţine numeroase substanţe toxice dintre care cele mai importante sunt: nicotina, benzpirenii, nitrozaminele, piridina, monoxidul de carbon, acidul cianhidric, oxizii de azot, izotopii radioactivi ai plumbului şi poloniului. Fumatul determină: creşterea incidenţei cancerului bronho-pulmonar, reducerea capacităţii de transport a oxigenului de către hematii, reducerea duratei medii de viaţă, creşterea riscului de avort spontan la femeile însărcinate şi reducerea greutăţii fătului la naştere. În numeroase procese patologice asociate fumatului, este implicat stresul oxidativ, de aceea în lucrarea de faţă, ne propunem determinarea a doi indicatori de stres oxidativ şi anume malondialdehida (MDA) şi grupările sulfhidril libere (SH) din plasma fumătorilor.

Malondialdehida rezultă în organism prin peroxidarea lipidelor sau din metabolismul aminoacizilor. Deoarece prin fumul de ţigară pătrund în organism substanţe cu acţiune oxidantă care iniţiază peroxidarea lipidelor, determinarea variaţiei acestui indicator în plasma fumătorilor poate oferi indicaţii asupra gradului de afectare a lipidelor plasmatice. De asemenea, substanţele cu acţiune oxidantă determină oxidarea grupărilor sulfhidril libere plasmatice cu reducerea capacităţii de apărare a organismului faţă de agenţii toxici oxidanţi (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 20 de fumători şi un lot de 12 martori, de sex masculin, donatori de sânge. Persoanele incluse în studiu nu lucrează în mediu toxic şi nu au consumat medicamente cu 24 de ore înaintea recoltării probelor de sânge.

Pentru determinarea malondialdehidei plasmatice, plasma (deproteinizată cu acid tricloracetic) se tratează cu acid 2-tiobarbituric şi se menţine pe baia de apă. Compusul de condensare, de culoare roz-roşie, extras în n-butanol, se determină spectrofotometric la 532 nm. Calculul se face pe baza coeficientului molar de extincţie, iar rezultatele se exprimă în µmol/L.

Grupările sulfhidril libere plasmatice se determină spectrofotometric la 410 nm, prin tratarea plasmei cu acidul 5,5'-ditio-bis-nitrobenzoic (5,5'-DTNB) care va fi redus la acid 2-nitro-mercaptobenzoic, compus de culoare galbenă, (2). Rezultatele se exprimă în µmol/ml.

Pentru ambii parametri absorbanţa probelor a fost citită faţă de martorul probei, la Spectrofotometrul UV-VIS ABL&E Jasco V-550, în cuva de 1 cm.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pentru malondialdehidă, rezultatele obţinute la cele două loturi (fumători şi nefumători), sunt prezentate în tabelele I-III şi în figurile 1-2. Se observă valori destul de mari la grupul de fumători 41-60 de ani şi valori mai mici la grupul 31-40 de ani deşi aceştia consumă cel mai mare număr de ţigări. La aceeaşi grupă există o diferenţă

TABELUL I
Variaţia malondialdehidei (MDA) la fumători (pe grupe de vârstă)

Vârsta (ani)	Nr. mediu de ţigări/zi	MDA(µmol/L)			
		minima	maxima	media (X)	X ± σ
20 - 30 (n = 4)	12	1,156	2,127	1,500	1,500 ± 0,436
31 - 40 (n = 10)	15	0,516	3,477	1,465	1,465 ± 0,943
41 - 60 (n = 6)	13	1,389	1,970	1,622	1,622 ± 0,199

TABELUL II
Variaţia malondialdehidei (MDA) la lotul martor (pe grupe de vârstă)

Vârsta (ani)	MDA (µmol/L)			
	minima	maxima	media (X)	X ± σ
20 - 30 (n = 2)	1,149	2,356	1,752	1,752 ± 0,853
31 - 40 (n = 4)	0,754	2,136	1,354	1,354 ± 0,611
41 - 60 (n = 6)	0,344	2,310	1,238	1,238 ± 0,739

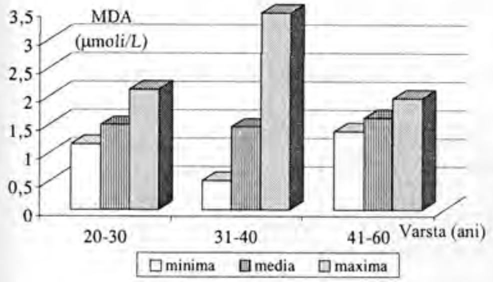


Fig. 1. Variaţia malondiladehidei (µmol/L) la fumători (pe grupe de vârstă)

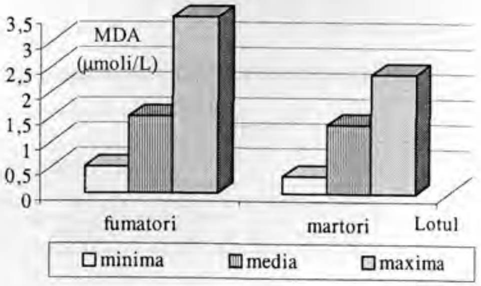


Fig. 2. Variaţia malondiladehidei (mmol/L) la fumători şi lotul martor

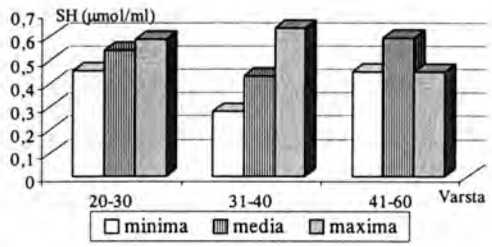


Fig. 3. Variaţia grupărilor sulfhidril libere plasmatice (µmol/ml) la fumători (pe grupe de vârstă)

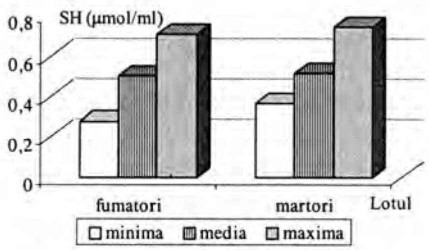


Fig. 4. Variaţia grupărilor sulfhidril libere plasmatice (µmol/ml) la fumători şi la lotul martor

TABELUL III

Variaţia malondialdehidei (MDA) la lotul de fumători şi la lotul martor

Lotul	MDA (µmol/L)			
	minima	maxima	media (X)	X ± σ
fumători (n = 20)	0,516	3,477	1,519	1,519 ± 0,683
martori (n = 12)	0,344	2,356	1,362	1,362 ± 0,664

TABELUL IV

Variaţia grupărilor sulfhidril libere plasmatice (SH) la fumători (pe grupe de vârstă)

Vârsta (ani)	Nr. mediu de ţigări/zi	SH (µmol/ml)			
		minima	maxima	media (X)	X ± σ
20 - 30 (n = 4)	12	0,455	0,587	0,542	0,542 ± 0,059
31 - 40 (n = 10)	15	0,280	0,637	0,432	0,432 ± 0,152
41 - 60 (n = 6)	13	0,449	0,706	0,593	0,593 ± 0,102

TABELUL V

Variaţia grupărilor sulfhidril libere plasmatice (SH) la lotul martor (pe grupe de vârstă)

Vârsta (ani)	SH (µmol/ml)			
	minima	maxima	media (X)	X ± σ
20 - 30 (n = 2)	0,536	0,671	0,603	0,603 ± 0,095
31 - 40 (n = 4)	0,369	0,744	0,480	0,480 ± 0,178
41 - 60 (n = 6)	0,369	0,609	0,513	0,513 ± 0,083

TABELUL VI

Variaţia grupărilor sulfhidril libere plasmatice (SH) la fumători şi la lotul martor

Lotul	SH (µmol/ml)			
	minima	maxima	media (X)	X ± σ
fumători (n = 20)	0,280	0,706	0,502	0,502 ± 0,136
martori (n = 12)	0,369	0,744	0,517	0,517 ± 0,120

foarte mare între valoarea minimă şi cea maximă determinată.

Pentru grupările sulfhidril libere rezultatele obţinute la cele două loturi (fumători

şi nefumători) sunt prezentate în tabelele IV - VI şi în figurile 3 - 4.

Dacă în cazul MDA valori maxime au fost determinate la persoanele din grupul de vârstă 41-60 ani, care pot fi considerate cele mai afectate, aceste valori nu sunt corelate cu cele determinate pentru grupările SH. Aceeaşi grupă a prezentat valori maxime ale grupărilor SH la fumători, mai mari comparativ cu lotul martor.

CONCLUZII

Rezultatele obţinute în prezentul experiment indică următoarele:

1. Malondialdehida prezintă valori nesemnificative statistic mai mari la fumători, comparativ cu lotul martor ($p > 0,05$); cele mai mari valori s-au obţinut la grupul de vârstă 41 - 60 ani, care s-ar putea explica şi prin intensificarea proceselor oxidative la persoanele mai în vârstă.

2. Grupările sulfhidril plasmatice prezintă valori nesemnificative statistic mai mici la lotul de fumători comparativ cu lotul martor ($p > 0,05$), cele mai mici valori au fost determinate la grupul de vârstă 31 - 40 ani.

3. Diferenţele foarte mici între cele două loturi, fumători şi lotul martor, pentru cei doi parametri determinaţi, se pot explica prin faptul că persoanele fumătoare consumă zilnic un număr relativ moderat de ţigări (12–15 ţigări/zi) şi aproape toate persoanele au declarat că sunt consumatori ocazionali de alcool, substanţă care generează în organism specii reactive de oxigen, cu stimularea proceselor oxidative şi modificarea valorilor indicatorilor de stres oxidativ.

4. Valorile parametrilor determinaţi sunt influenţate în mare măsură de alimentaţia persoanelor investigate şi de regimul de viaţă.

5. Rezultatele obţinute subliniază încă o dată efectul nociv al fumatului şi impun asigurarea măsurilor necesare de reducere a acestui flagel, mai ales în rândul tinerilor, printr-o educaţie sanitară adecvată.

BIBLIOGRAFIE

1. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondildehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effect of life-style factor. *Clin Chem* 1997; 43: 1209-1214.
2. Olinescu R. *Metode biochimice de laborator*. Bucureşti: Cerna, 1993.
3. Petruzzelli S, Tavanti LM, Pulera N et al. Effects of nicotine replacement therapy on markers of oxidative stress in cigarette smokers enrolled in a smoking cesation program. *Nicotine Tob Res* 2000; 2 (4): 345-350.
4. Yildiz D, Liu YS, Ercal N, Armstrong DW. Comparation of pure nicotine and smokless tabacco extract induced toxicities and oxidative stress. *Arch Contam Toxicol* 1999; 37 (4): 434-439.

. CERCETAREA FARMACOGNOSTICĂ A UNOR SPECII DE *Achillea*. NOTA I. ANALIZA ULEIURILOR VOLATILE

Florenţa Gherase[1], A. Spac[2], V. Dorneanu[2], Ursula Stănescu[3], Em. Grigorescu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Farmacodinamie
2 Disciplina de Chimie Analitică
3 Disciplina de Farmacognozie

PHARMACOGNOSTIC RESEARCH OF SOME SPECIES OF *Achillea*. NOTE I. VOLATILE OILS ANALYSIS (Abstract): We established the hydrodistilled essential oil yields from the dried flower heads of *A. collina* J. Becker ex Reichenb. (collected in Austria and Romania), *A. millefolium* L. (s.l.) (Romania) and of three mixtures of some species belonging to the *Achillea millefolium* L. group. Constituents of the essential oils were studied by GC method. The main components of the monoterpene fraction of the oils were 1,8 cineol, camphor, and borneol. The main active principle of the volatile oil, chamazulene, was in highest concentration (53%) in the essential oil hydrodistilled from *A. collina* collected in Austria. The results obtained for a mixture of some species (Plafar Botoşani) differ from literature data in the presence of bisabolol, which have not been found so far in *Achillea* species. **Key words**: A. collina, ESSENTIAL OIL, BISABOLOL

Achillea millefolium (s.l.) (sin. coada şoricelului) este o plantă medicinală aromată drept pentru care mulţi autori consideră uleiul volatil *Aetheroleum millefolii* cel mai important principiu activ.

S-au determinat conţinutul de ulei volatil şi componentele sale din inflorescenţele unor specii aparţinând grupului *Achillea millefolium* L., indigene sau recoltate din Austria, alături de trei droguri colective.

MATERIAL

A. Inflorescenţe ale speciilor colectate în Austria:

Achillea collina J. Becker ex Reichenb. (Vösendorf, 1995)

Inflorescenţe ale speciilor colectate în România:

Achillea collina J. Becker ex Reichenb. (Poiana Braşov, 1998)

Achillea millefolium L. (s.l.) (Grădina de Plante Medicinale, Tg. Mureş, 1996)

Achillea millefolium L. (s.l.) (Valea Mureşului, Tg. Mureş, 1996)

C. *Achilleae species (drog colectiv)*: s-au luat în lucru, pentru comparaţie, 3 produse comerciale notate:

(BOT) *Plafar Botoşani* (Plafar Botoşani, 1998)

(EUR) *Europharm* S.A. *Braşov* (Europharm S.A. Braşov, 1998)

(CIP) *Ciperom Bucureşti* (Ciperom & Prodariss S.R.L., Bucureşti, 1999)

METODA

a) izolarea uleiului volatil: prin antrenare cu vapori de apă, după metoda descrisă în Farmacopeea Română ed. X (3) am obţinut uleiul volatil din produsele vegetale uscate menţionate. S-a determinat procentul de ulei volatil (ml/100 g inflorescenţe).

b) analiza gaz-cromatografică a uleiurilor volatile hidrodistilate: cromatograf de gaze: HP 5890 Series 2; MS: HP 5971 Series 2; coloană cromatografică: HP - 5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 mm); temperatura injector: 250°C; temperatura detector: 280°C; temperatura iniţială (compartiment coloană): 35°C; program de temperatură 35-260 °C, creştere 10°C/min, menţinere 2 min la 260°C.

TABELUL I

Conţinutul procentual de ulei volatil din specii pure sau droguri colective de *Achillea* (coada şoricelului)

Produs vegetal	Ulei volatil din inflorescenţe (ml/100g)	Culoarea uleiului volatil
A. collina J. Becker ex Reichenb. Austria	aprox. 0,40%	albastru închis
A. collina J. Becker ex Reichenb. Poiana Braşov	aprox. 0,30%	albastru închis
A. millefolium L. (s. l.) Valea Mureşului	aprox. 0,40%	albastru
A. millefolium L. (s. l.) Gr. de Pl. Med.	0,25%	albastru
A. species (drog colectiv) BOT	aprox. 0,14%	albastru intens
A. species (drog colectiv) EUR	0,071%	albastru verzui
A. species (drog colectiv) CIP	0,028%	verde

REZULTATE

b) Rezultatele analizei gaz-cromatografice a uleiurilor volatile

Pentru a prezenta sistematizat rezultatele gaz-cromatografiei, probele de ulei volatil s-au numerotat după cum urmează:

(1) A. collina J. Becker ex Reichenb. Austria

(2) A. millefolium L. (s. l.) Valea Mureşului

(3) A. millefolium L. (s. l.) Grădina de Plante Medicinale, Tg. Mureş

(4) A. species (drog colectiv) BOT (Plafar Botoşani)

(5) A. species (drog colectiv) EUR (Europharm S.A. Braşov)

(6) A. species (drog colectiv) CIP (Ciperom-Prodariss S.R.L., Bucureşti)

S-au identificat:

- monoterpene: 1,8 cineol (eucaliptol): 5% *(1)*; 0,5% *(2)*; 6% *(4)*; 5,4% *(5)*; 2,5% *(6)*; camfor: 0,3% *(1)*; 1,7% *(2)*; 9,2% *(4)*; 8,2 % *(5)*; 4,2% *(6)*; beta-pinen: 3,4% *(1)*; 0,5% *(4)*; alfa-pinen: 0,42% *(1)*; borneol şi esteri: 0,9% *(1)*; 2% *(2)*; 24,6% *(5)*; 17,1% *(6)*; alfa-terpinen: 0,16% *(4)*; beta-terpinen: 0,16% *(4)*; gama-terpinen: 0,3% *(1)*; 0,3% *(4)*; alfa-terpineol: 0,9% *(1)*; 1,4% *(4)*; 2,7% *(5)*; 4-terpineol: 0,6% *(1)*; iso-terpinolen: 0,2% *(1)*; terpinil-n-butirat: 0,9% *(4)*; camfen: 0,3% *(4)*; tuiona: 2% *(4)*; linalool: 1,6% *(2)*; linalil-propionat: 2,5% *(5)*; linalil-acetat: 0,11% *(4)*; beta-ocimen: 1,8% *(6)*; 0,2% *(2)*; nerol 1,5% *(5)*; neral 0,2% *(5)*; neril-acetat 0,6% *(6)*; sabinil-acetat: 0,15% *(1)*; cis-sabinen hidrat acetat: 0,6% *(2)*; iso-geraniol: 0,5% *(2)*; gama-cis-sescviciclogeraniol 0,2% *(1)*; artemisia-cetona: 0,1% *(4)*; artemisia alcool: 0,2% *(4)*; alfa-felandren: 0,05% *(1)*, 0,15% *(2)*, 0,2% *(4)*; beta-felandren: 0,8% *(1)*; alfa-fenchen: 0,2% *(4)*; pulegol 0,18%, *(1)*; trans-dihidrocarvona: 0,3% *(1)*; dihidrocarvil acetat: 0,3 % *(2)*; dihidro-carveol: 1,5% *(3)*; delta-3-caren: 0,3% *(4)*; - sescviterpene: camazulena (7-etil-1,4-dimetil-azulena): 53% *(1)*, 17,6% *(2)*, 22% *(3)*, 34,8% *(3)*, 27,7% *(3)*; 21,7% *(4)*, 0,6% *(5)*; cariofilen: alfa-cariofilen 1% *(1)*, 1,8% *(3)*; beta-cariofilen: 9,5% *(3)*; trans-cariofilen: 9,7% *(1)*, 1,2% *(2)*, 11% *(3)*, 1,6% *(4)*; cariofilen-oxid: 2,4% *(1)*, 8,5% *(3)*, 2,8% *(4)*, 2,6% *(5)*; cariofilen-diepoxid: 1,4% *(5)*; alfa-cubeben: 1,8% *(2)*; germacren D: 3,8% *(1)*, 1,1% *(4)*, 2% *(5)*; spatulenol: 0,8% *(1)*, 4,5% *(2)*, 2,2% *(4)*; delta-cadinen: 0,8% *(1)*, 3,1% *(2)*, 2,5% *(3)*, 0,8-2% *(4)*; gama-cadinen: 4,7% *(5)*, 8% *(6)*; . farnesen:

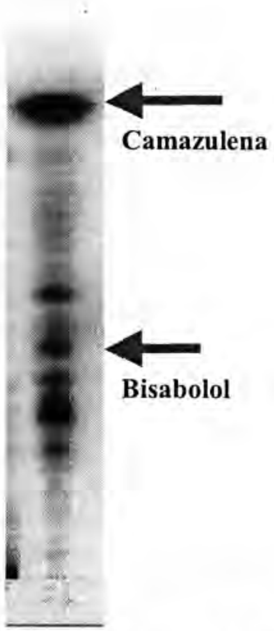


Fig. 1. Cromatografie pe strat subţire. *PROBA*: ulei volatil hidrodistilat din drogul colectiv *A. species* (BOT) *SUPORT*: Kieselgel 60 Fertigplatten (Merck) 0,25 mm, 20 x 20 cm *SOLVENT*: benzen-acetat de etil (95 : 5, v/v) *REVELARE*: pulverizare cu vanilină- H_2SO_4; încălzire (105 °C, 10 min.)

0,6% *(1)*, 0,6% *(2)*; farnesol: 0,2% *(1)*; farnesil - 2 acetat: 0,5% *(1)*; beta-bisabolen: 1,4% *(2)*, 0,1-0,2% *(4)*; alfa-bisabolen: 0,4% *(1)*, 0,3% *(4)*; alfa-bisabolol: 5 - 8,7% *(4)*; aromadendren: 0,2% *(1)*, 5,7% *(2)*, 1,8% *(3)*, 0,8%-2,6% *(4)*; patchulan: 0,9% *(2)*; longipinen epoxid: 1,7% *(2)*; eremofilen: 3,4% *(2)*; globulol: 0,4-2,5% *(4)*; vulgarol A: 0,5% *(4)*; zingiberen: 0,2% *(4)*; alfa-bourbonen: 0,2% *(4)*; alfa-eudesmol: 12% *(4)*; mirtanal: 0,3% *(4)*; alfa-copaen: 1,8% *(4)*; curcumen: 1% *(5)*; beta-cedrenoxid: 2,4% *(4)*; elemol: 1,4% *(5)*, 5,9% *(6)*; cuparen: 1,3% *(6)*.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Prin antrenarea cu vapori de apă a uleiului volatil din materialul vegetal s-a constatat un conţinut mare de ulei volatil în speciile pure şi mult mai scăzut pentru drogurile colective analizate. Cel mai scăzut procent de ulei volatil a rezultat prin antrenarea cu vapori de apă a drogului colectiv notat CIP provenind de la firma Ciperom - Prodariss S.R.L., Bucureşti, 1999, culoarea verde deschis denotând un conţinut mic al acestuia în azulene, ceea ce defineşte un drog vegetal de slabă calitate.

Analiza gaz-cromatografică a uleiurilor volatile a arătat că sunt prezente constant şi pot fi considerate monoterpene principale - 1,8-cineolul (eucaliptol), camforul, borneolul şi esterii săi - unele probe având în mod particular cantităţi mari din aceste monoterpene: camfor: 9,2% *A. species* (BOT), 8,2% *A. species* (EUR), 4,2% *A. species* (CIP); 1,8-cineol (eucaliptol): 5% *A. collina* J. Beckerex Reichenb.(Austria), 6% *A. species* (BOT), 5,4% *A. species* (EUR), 2,5% *A. species* (CIP); borneol şi esterii săi: 24,6% *A. species* (EUR), 17,1% *A. species* (CIP);

În literatura de specialitate nu sunt citate următoarele monoterpene: alfa-felandren, beta-felandren, alfa-fenchen, pulegol, trans-dihidrocarvona, dihidrocarvil-acetat, dihidro-carveol, delta-3-caren.

În ceea ce priveşte sescviterpenele, cea mai importantă (din punct de vedere calitativ şi cantitativ) sescviterpenă din uleiul volatil obţinut prin hidrodistilare este camazulena, din grupul azulenelor, compuşi care nu se află în stare preformată, ci iau naştere, în cursul distilării cu vapori de apă, din proazulene - precursori nevolatili şi incolori de natură sescviterpenică. Cu excepţia drogului colectiv notat CIP, camazulena este prezentă în toate probele de ulei volatil (aceasta denotă că specia *A. millefolium* al cărei ulei volatil a fost analizat trebuie definită *sensu lato*). Cel mai ridicat conţinut de camazulenă s-a determinat în uleiul volatil hidrodistilat din specia *A. collina*, recoltată în Austria.

Este interesant că, prin gaz-cromatografie, a fost determinată prezenţa bisabololului, în două probe (şarje) diferite de ulei volatil obţinut din drogul colectiv *A. species* BOT (Plafar Botoşani), prezenţă confirmată apoi şi prin cromatografie pe strat subţire, după revelarea cu vanilină/ acid sulfuric, deşi, după unii autori (1,2) absenţa acestei sescviterpene este chiar trăsătura ce deosebeşte uleiul volatil de coada şoricelului de cel de muşeţel. Eventuala impurificare cu muşeţel, ca sursă de bisabolol este exclusă, drogul vegetal supus hidrodistilării fiind verificat cu mare atenţie. Este posibil ca prin marea variabilitate, caracteristică speciilor de *Achillea*, să fi apărut chemotipuri ce produc şi bisabolol.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciulei I, Grigorescu Em, Stănescu U. *Plante medicinale, fitochimie şi fitoterapie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993, vol. II, 207-211.
2. Cucu V, Bodea C, Cioacă C. *Tratat de biochimie vegetală* (Bodea C. ed.). Partea a II-a, vol. IV. *Plante medicinale şi aromatice*. Bucureşti: Ed. Academiei R.S.R., 1982, 11-16.
3. *** *Farmacopeea Română*, ed. a X-a, Bucureşti: Ed. Medicală, 1993, 1064-1065.

NOUTĂŢI

DOPAMINA STABILIZEAZĂ MODIFICĂRILE CARDIOVASCULARE INDUSE DE MILRINONĂ

Inhibitorii de fosfodiesterază III şi dobutamina îmbunătăţesc efectiv funcţia cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, dar eficienţa lor este limitată de posibilele efecte hipotensoare. Un grup de anestezişti japonezi au testat ipoteza că dopamina contribuie la contracararea efectelor adverse ale milrinonei. Nouă pacienţi, cu chirurgie majoră, au primit anestezie cu protoxid de azot şi oxigen, suplimentată cu izofluran 1-2%. Au fost înregistraţi parametrii hemodinamici bazali apoi a fost administrată milrinona (25 sau 50 mcg/kg) în 10 minute, urmată de perfuzie continuă cu 0,5 mcg/kg/min. Următorul set de parametri hemodinamici a fost măsurat la 50 minute după începerea perfuziei continue de milrinonă. Din acel moment a fost administrată, concomitent cu milrinona, dopamina (4mcg/kg/min). S-a remarcat că milrinona a dus la creşterea semnificativă a frecvenţei cardiace, de la 81 +/- 8 la 102 +/- 16 bătăi /min, dar a scăzut tensiunea arterială medie de la 83 +/- 10 la 66 +/- 10 mmHg precum şi rezistenţa vasculară sistemică ($P < 0,05$ pentru fiecare parametru). Presiunea pulmonară capilară blocată, indexul pulmonar şi rezistenţa vasculară pulmonară nu au fost modificate semnificativ. Adăugarea de dopamină la perfuzia de milrinonă a scăzut semnificativ frecvenţa cardiacă (94 +/- 12 bătăi /min) şi a crescut tensiunea arterială medie (82 +/-11 mmHg). Dopamina şi milrinona, dar nu milrinona singură, au crescut semnificativ indexul cardiac şi produsul frecvenţă - tensiune. In concluzie, combinaţia milrinonă - dopamină a îmbunătăţit funcţia caridacă, iar modificările de frecvenţă cardiacă şi tensiune arterială medie induse de milrinonă au fost atenuate de către dopamină. Rezultatele sugerează că o administrare combinată milrinonă - dopamină este recomandată a se folosi pentru menţinerea tensiunii arteriale (Karasawa F, Okuda T, Tsutsui M, Matsuoka N, Yamada S, Kawatani Y, Satoh T. Dopamine stabilizes milrinone-induced changes in heart rate and arterial pressure during anaesthesia with isoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20 (2): 120-123).

V. Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

CERCETĂRI ÎN SERIA DERIVAŢILOR DE SEMISINTEZĂ AI RUTOZIDULUI. SINTEZA ŞI PROPRIETĂŢILE FARMACO-TOXICOLOGICE ALE UNOR NOI DERIVAŢI MORFOLINICI ŞI PIPERIDINICI

D. Lupaşcu[1], Cătălina-Elena Lupuşoru[2], Gh. Dănilă[1], Cristina Ghiciuc[2], Elena Albu[2], C. Diaconu[2], Ioana Antonesei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Chimie farmaceutică
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Farmacologie

RESEARCH CONCERNING RUTIN SEMISYNTHETIC DERIVATIVES. SYNTHESIS AND PHARMACO-TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF SOME NEW MORPHOLINE AND PIPERIDINE DERIVATIVES (Abstract). In order to continue the research of the rutin semisynthetic derivatives we obtained some new morpholine and piperidine derivatives. Melting points, solubility, yield, C, H, N elemental analysis and UV spectra characterised all of these compounds. The toxicity was established by intraperitoneal administration at mice ; the values of LD_{50} are between 743.75 and 856.25 mg/kg (medium toxicity). Pharmacological assays included the following parameters : leukocytes formula, NBT test, and serum complement activity. The new derivatives of rutin have a very good solubility in water, a pH closed to physiological value and immunosuppressive activity : periferic blood PMN and lymphocytes are decreased ; fagocytic capacity of periferic blood PMN is also decreased ; serum complement activity is not changed. **Key words** : FLAVONOIDS, RUTIN, IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITY

După cum se ştie, flavonoidele constituie o clasă de derivaţi ai benzo - γ - pironei cu o largă răspândire în regnul vegetal şi care posedă o impresionantă gamă de acţiuni farmacologice : antitumorală, antioxidantă, antiinflamatoare, antivirală, etc. Direcţiile de cercetare în acest domeniu sunt multiple şi complexe, şi una din ele, de mare actualitate, este obţinerea de compuşi de semisinteză cu proprietăţi farmacotoxicologice îmbunătăţite. Pe lângă studiile consacrate, în urma cărora au apărut derivaţi introduşi în cele din urmă în terapeutică (ca Troxerutinul sau Rutinul S), în ultimii ani a crescut semnificativ interesul în cercetarea unor astfel de compuşi, provenind de la diverse flavonoide (1,2,3,4,5,6,7).

Lucrarea de faţă constituie o continuare a studiilor în seria derivaţilor de semisinteză ai rutozidului, şi prezintă noi compuşi, morfolinici şi piperidinici, cu importante proprietăţi fizico-chimice şi farmacologice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Procedeul de preparare al derivaţilor morfolinici (I-III) şi piperidinici (IV-VI) constă în tratarea rutozidului (Merck extrapur) (VII) cu metoxid de sodiu (VIII) proaspăt preparat din sodiu metalic şi alcool metilic absolut, încălzirea la reflux timp de 0,5 ore, adăugarea de epiclorhidrină (IX) şi încălzirea la reflux încă o oră urmată de adăugarea morfolinelor (XI-XIII), respectiv a piperidinelor (XIV-XVI) şi continuarea încălzirii timp de 5 ore, lăsarea în repaos 24 ore, turnarea în fir subţire peste un volum egal de izopropanol, filtrarea precipitatului format şi uscarea la temperatura camerei. Reacţiile care au loc sunt prezentate în fig. 1.

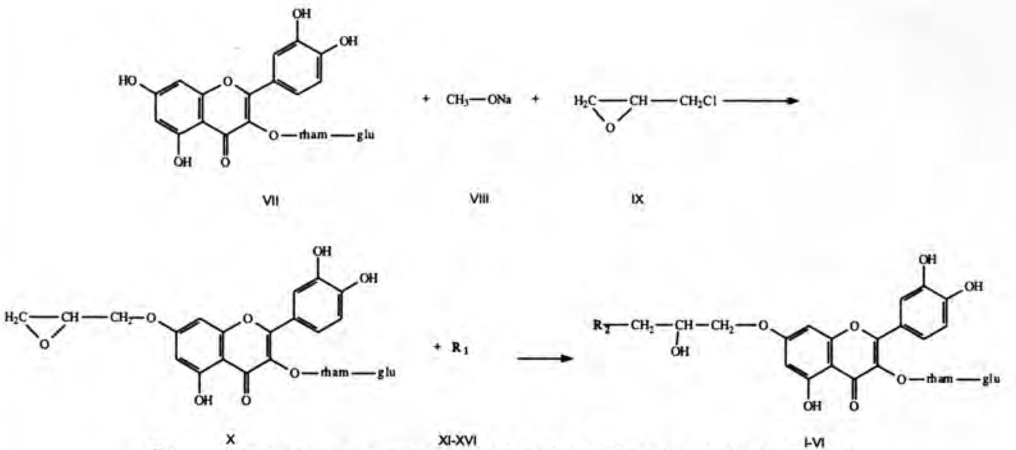
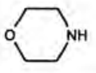
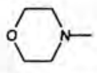
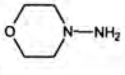
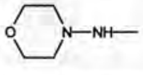
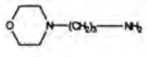
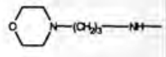
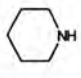
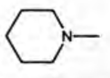
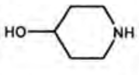
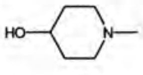
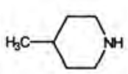
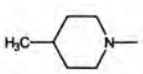


Fig. 1. Obţinerea derivaţilor morfolinici (I-III) şi piperidinici (IV-VI)

TABELUL I

Caracterizarea fizico-chimică a derivaţilor I-VI

Nr	R_1	R_2	Formula Moleculară	M_r	η%	Analiza elementală Calculat / Experimental	λ_{max} (nm)
I			$C_{34}H_{43}NO_{18}$	757,69	67,60	C : 53,89 ; H : 5,67 ; N : 1,84 C : 53,80 ; H : 5,70 ; N : 1,88	204, 264, 351
II			$C_{34}H_{44}N_2O_{18}$	772,69	80,95	C : 52,84 ; H : 5,69 ; N : 3,62 C : 52,79 ; H : 5,73 ; N : 3,64	204, 256, 350
III			$C_{37}H_{50}N_2O_{18}$	814,77	87,59	C : 54,53 ; H : 6,13 ; N : 3,43 C : 54,47 ; H : 6,17 ; N : 3,41	204, 263, 351
IV			$C_{35}H_{45}NO_{17}$	755,75	85,56	C : 55,62 ; H : 5,95 ; N : 1,85 C : 55,70 ; H : 5,91 ; N : 1,84	204, 264, 350
V			$C_{35}H_{45}NO_{18}$	771,75	84,30	C : 54,46 ; H : 5,83 ; N : 1,81 C : 54,49 ; H : 5,79 ; N : 1,80	204, 265, 299, 353
VI			$C_{36}H_{47}NO_{17}$	769,78	85,43	C : 56,16 ; H : 6,10 ; N : 1,81 C : 56,11 ; H : 5,98 ; N : 1,82	195, 268, 328, 345

Compuşii (I-VI) au fost caracterizaţi prin stabilirea maselor relative, randamente, puncte de topire, solubilitate in diferiţi solvenţi, iar structura lor a fost confirmată prin analiză elementală C, H, N, (realizată cu ajutorul unui analizor elemental "Exeter Analytical" CE-440 cu tub de combustie orizontal) şi analiză spectrală în UV (realizată cu un spectrofotometru UV-VIS Hewlett-Packard 8453E).

Determinarea DL$_{50}$ a derivaţilor I-VI a fost realizată prin administrare intraperitoneală la şoareci, în timp ce pentru testările farmacologice s-au folosit 2 serii a 10 loturi de câte 8 şobolani Wistar albi, cu greutatea cuprinsă între 120-180 g, cu repartiţie uniformă pe sexe. Loturile au fost tratate astfel: loturile 1 şi 1p cu ser fiziologic (SF) 0,5 g/kg/zi, loturile 2 şi 2p cu Prednison (PDN) 5 mg/kg/zi, loturile 3 şi 3p cu Levamisol (LVM) 10 mg/kg/zi, loturile 4 şi 4p cu Indometacin (IND) 1,42 mg/kg/zi, loturile 5 şi 5p cu compusul I, loturile 6 şi 6p cu compusul II, loturile 7 şi 7p cu compusul III, loturile 8 şi 8p cu compusul IV, loturile 9 şi 9p cu compusul V, iar loturile 10 şi 10p cu compusul VI. Substanţele au fost administrate în doză unică zilnică, la orele 08.00 AM, pe cale i.p., timp de 14 zile (în doze de 1/20 din DL$_{50}$). În a 8-a zi a experimentului, la loturile notate cu "p" au fost introduse pelete din bumbac sterile, în greutate de 62 mg, subcutanat, bilateral pe flancuri. Înainte de începerea experimentului (M0) şi după 14 zile de tratament (M1), au fost determinaţi următorii parametri:

-formula leucocitară
-testul NBT
-activitatea complementului seric

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Compuşii I-VI se prezintă sub forma unor substanţe solide, de culoare galben-închis, amorfe, higroscopice, cu puncte de topire ce pot varia cu 7-10°C, uşor solubile în apă, etanol 50°, dimetilsulfoxid, dimetilformamidă, practic insolubile în izopropanol, dioxan, cloroform, eter etilic, acetonă, benzen. Caracterizarea acestora este prezentată în tabelul 1. Valorile DL$_{50}$ (mg/kgc) sunt următoarele: pentru compusul I-743,75, pentru II-762,50, pentru III-806,25, pentru IV-856,25, pentru V-787,50 şi pentru VI-775,00, valori care denotă o toxicitate medie a acestor derivaţi.

a. Determinarea formulei leucocitare:

Compuşii testaţi determină o scădere semnificativă statistic a procentelor de polimorfonucleare (PMN) şi limfocite din sângele periferic, la M1 faţă de M0 şi comparativ cu loturile martor tratate cu ser fiziologic, efectele fiind relativ similare la animalele fără pelete, cât şi la cele cu inflamaţie cronică experimentală (fig. 2 şi 3). Derivaţii cercetaţi în acest experiment nu produc efecte semnificative asupra procentelor de eozinofile, bazofile şi monocite din sângele periferic. Comparând efectele imunosupresoare ale derivaţilor cercetaţi asupra procentelor de PMN şi limfocite din sângele periferic, cu efectele produse de Prednison şi Indometacin asupra acestor componente, se constată că efectele de scădere a acestor parametri, sunt mai reduse decât cele determinate de Prednison, dar semnificativ statistic mai puternice dacât cele produse de Indometacin. Scăderea procentelor PMN şi limfocite, determinată de derivaţii I-VI este semnificativ statistic mai redusă decât cea produsă de Prednison şi semnificativ statistic mai intensă decât cea realizată de Indometacin. Comparând rezultatele între loturile tratate cu derivaţii cercetaţi, pentru aceşti parametri, se constată următoarele:

I > VI > II > V > III > IV

b. Determinarea capacităţii de fagocitoză a PMN din sângele periferic

Derivaţii I-VI scad capacitatea de fagocitoză a PMN din sângele periferic, la M1 faţă de M0 şi comparativ cu lotul martor

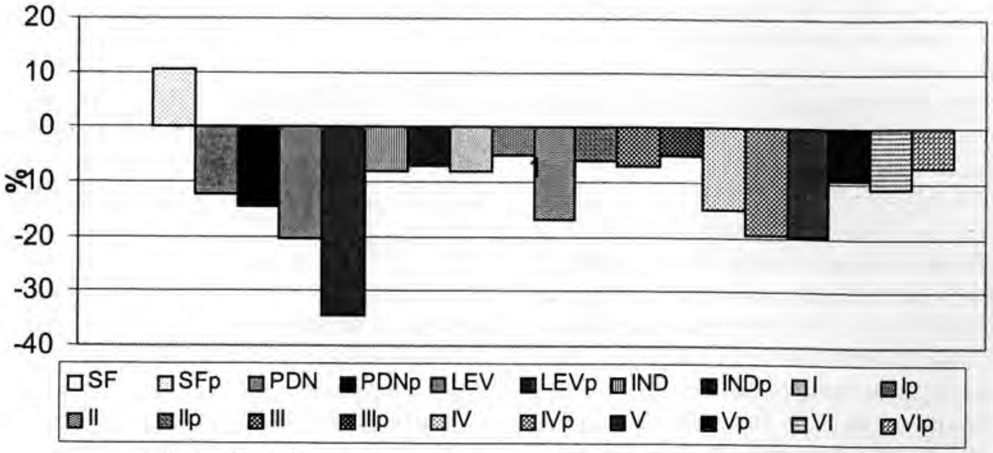


Fig. 2. Variaţii procentuale ale PMN la momentul M1 raportate la M0

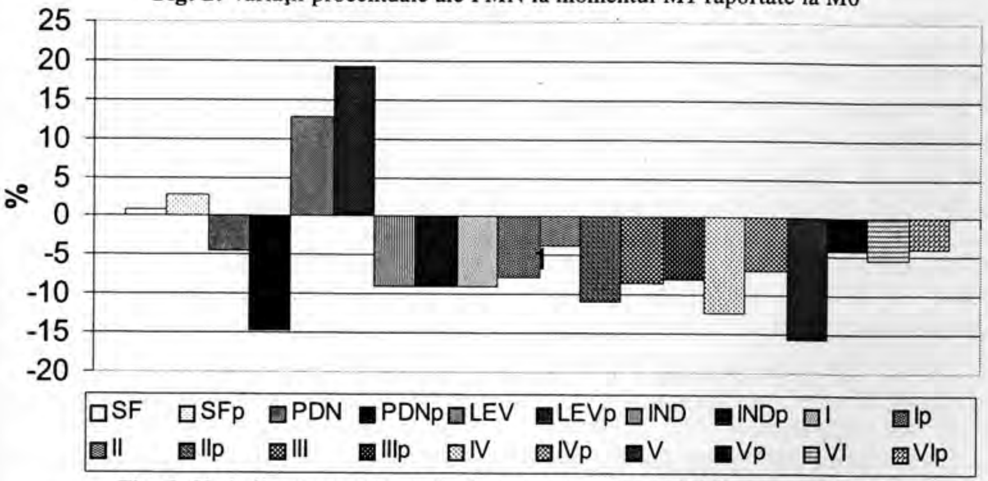


Fig. 3. Variaţii procentuale ale limfocitelor la momentul M1 raportate la M0

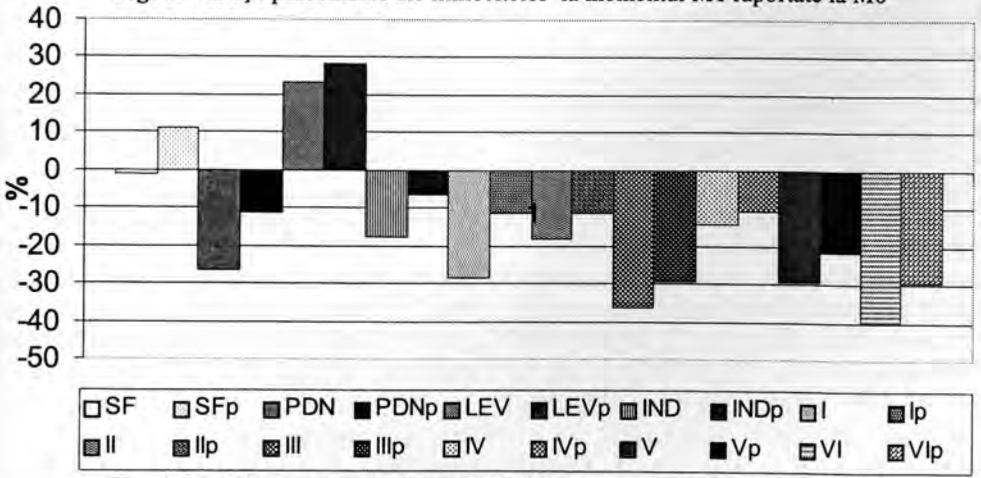


Fig. 4. Variaţii procentuale ale testului NBT la momentul M1 raportate la M0

tratat cu ser fiziologic (fig. 4). Aceste efecte sunt relativ similare la animalele cu sistem imun normal, faţă de cele cu inflamaţie cronică experimentală. Ordinea descrescătoare a efectului asupra acestui parametru la cei 6 compuşi testaţi este:

VI >II >V >III >IV>I

Ca şi în cazul procentelor de PMN şi limfocite, scăderea capacităţii de fagocitoză a PMN din sângele periferic produsă de derivaţii testaţi este semnificativă statistic mai redusă decât cea determinată de Prednison şi semnificativ statistic mai intensă decât cea realizată de Indometacin.

c. Determinarea activităţii complementului seric

Derivaţii testaţi nu influenţează semnificativ statistic la M1 faţă de M0 şi comparativ cu lotul martor tratat cu ser fiziologic, atât la animalele fără pelete subcutanat, cât şi la cele cu inflamaţie cronică indusă experimental. Efectele obţinute sunt mai reduse decât cele produse de Prednison şi mai puternice decât cele realizate de Indometacin.

CONCLUZII

Au fost obţinuţi prin semisinteză un număr de 6 noi derivaţi ai rutozidului, care conţin diverse resturi morfolinice şi piperidinice.

Solubilitatea în apă a acestor compuşi este foarte bună, ceea ce contribuie semnificativ la îmbunătăţirea biodisponibilităţii.

pH-ul soluţiilor apoase este apropiat de valorile fiziologice.

Din punct de vedere al DL_{50}, substanţele testate se înscriu în categoria compuşilor cu toxicitate medie.

Datele obţinute sugerează ipoteza utilizării acestor derivaţi ca o alternativă la imunosupresoarele existente în prezent în terapie. Un avantaj major ar consta în efectele adverse considerabil diferite ale acestor compuşi, faţă de cele ale imunosupresoarelor clasice.

BIBLIOGRAFIE

1. Aitken RA, Bibby MC, Bielefeldt F et al. Synthesis and Antitumour Activity of New Derivatives of Flavone-8-acetic Acid (FAA). Part $3^{1)}$: 2-Heteroaryl Derivatives. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1998; 331: 405-411.
2. Aitken RA, Bibby MC, Cooper PA et al. Synthesis and Antitumour Activity of New Derivatives of Flavone-8-acetic Acid (FAA). Part $4^{1)}$: Variation of the Basic Structure. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 2000; 333: 181-188.
3. Alluis B, Dangles O. Acylated Flavone Glucosides: Synthesis, Conformational Investigation and Complexation Properties. *Helv Chim Acta* 1999; 82: 2201-2212.
4. Bozdag O, Verspohl EJ, Ertan R. Synthesis and Hypoglycaemic Activity of Some New Flavone Derivatives. Part 1: Flavonylsulphonylurea Derivatives. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1999; 332: 435-438.
5. Chen Y-L, Chen I-L, Tzeng C-C, Wang T-C. Synthesis and Cytotoxicity of Certain a-Methylidene-g-butyrolactones Bearing Coumarin, Flavone, Xanthone, Carbazole, and Dibenzofuran Moieties. *Helv Chim Acta* 2000; 83: 989-994.
6. Deng B-L, Lepoivre JA, Lemiere G. Synthesis of 7-Vinylflavone and 7-Aminoflavone by Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *Eur J Org Chem* 1999; 2683-2688.
7. Van Acker FAA., Hageman JA, Haenen GRMM, van der Vijgh WJF, Bast A, Menge WMPB. Synthesis of Novel 3,7-Substituted-2- (3',4'-dihydroxyphenyl) flavones with Improved Antioxidant Activity. *J Med Chem* 2000; 43: 3752-3760.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

HEMORAGIE DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ PRIN ULCER PEPTIC PE GREFON GASTRIC INTRATORACIC, PERFORAT ÎN ATRIUL STÂNG

Cr. Bulat[1], A. Grigorovici[1], D. Timofte[1], L. Bîşcă[1], S. Doniga[1], Mihaela Damian[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgicală
2 Clinica ATI, Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi

UPPER GI BLEEDING FROM A PERFORATED GASTRIC ULCER INTO LEFT ATRIUM, AFTER OESOPHAGEAL RESECTION AND GASTRIC REPLACEMENT OF THE OESOPHAGUS (Abstract): Using the stomach as a substitution after oesophagectomy is the most common method. The stomach brought intra thoracic it seems that maintains or regains its capacity to secrete hydrochloric acid and therefore can develop specific conditions, despite total denervation following bilateral troncular vagotomy. We are presenting the case of a young patient who was operated on for a corrosive esophagitis. She had an oesophagectomy and a transposition of the stomach to the posterior mediastinum and anastomosed to the cervical esophagus. She presents with upper gastro-intestinal bleeding from gastric ulcer penetrating into the left atrium. **Key words**: OESOPHAGECTOMY, UPPER GI BLEEDING, FISTULA

Folosirea stomacului ca material de substituţie după esofagectomii este cea mai folosită metodă. Stomacul adus intratoracic, se pare că îşi păstrează sau poate redobândi capacitatea de a dezvolta o patologie de tip ulceros şi în consecinţă, pot apare complicaţii specifice, în ciuda denervării totale consecutive vagotomiei tronculare bilaterale inclusă în procedeu (1,2). Prezentăm cazul unei paciente care a suferit o esofagectomie cu esofagoplastie cu stomac adus intratoracic, care dezvoltă un ulcer gastric ce se complică cu penetrarea si perforatia acestuia în atriul stâng.

Pacienta M.L. în vârstă de 36 de ani, se prezintă la medicul de familie în urmă cu o săptămână pentru un sindrom anemic carenţial (hemoroizi sângerânzi, ascaridioză). Debutul afecţiunii actuale se instalează brusc, cu aproximativ 48 ore înaintea internării din secţia de boli infecţioase, cu apariţia de scaune diareice, vărsături şi alterarea stării generale. Este consemnată starea pacientei ca fiind confuză cu bradipsihie şi bradilalie, paliditate marcată, cu scaune diareice abundente şi fetide, acuzând durere epigastrică, cu o tensiune arterială de 100/60 mmHg şi o alură ventriculară de 110/minut. Din antecedentele personale patologice reţinem că în urmă cu 4 ani (1998) pacienta suferă o esofagectomie transhiatală pentru leziuni acute esofagiene consecutive ingestiei voluntare de sodă caustică, precum şi faptul că este în evidenţa Clinicii de pneumoftiziologie pentru o tuberculoză pulmonară. Examenele paraclinice arată o anemie importantă cu hemoglobina de 3,9 g/l şi un hematocrit de 12%. În cursul acestei spitalizări starea generală se agravează, pacienta devine comatoasă, cu hipotensiune, în ciuda reechilibrării hidroelectrolitice şi a transfuziilor, prezentând şi un scaun melenic, motiv pentru care se solicită consult chirurgical.

La prezentarea în serviciul de urgenţă bolnava se află în stare de comă, GCS=6, cu tegumente palide, reci, puls periferic greu perceptibil, tensiune arterială de 50mm Hg, tahicardie 120/minut, melenă proaspătă la tuşeul rectal. Examenul fizic confirmă antecedentele operatorii prin prezenţa a unei cicatrici mediene xifoombilicale şi a uneia laterocervicale stângi. Se instituie tratament intensiv al şocului hemoragic şi suport respirator prin ventilaţie mecanică. In ciuda transfuziei imediate a 4 unităţi de sânge şi de compuşi macromoleculari, pacienta rămâne instabilă din punct de vedere hemodinamic, continuând să elimine spontan scaune melenice. Se tentează endoscopie digestivă superioară, endoscopul neputând fi introdus dincolo de anastomoza esogastrică. Ca urmare a ineficacităţii tratamentului agresiv instituit şi a continuării sângerării digestive, obiectivată prin exteriorizarea de sânge prin sonda nasogastrică şi a scaunelor melenice, se decide laparotomia în vederea hemostazei chirurgicale.

Prin laparotomie mediană xifo-ombilicală se abordează segmentul antro-piloro duodenal situat subdiafragmatic practicându-se o antropiloroduodenotomie. Se constată prezenţa de sânge proaspat în stomac, iar explorarea endoluminală manuală a stomacului intratoracic relevă prezenţa unei leziuni ulcerate de aproximativ 2 centimetri în diametru percepută a fi situată pe faţa anterioară a corpului gastric. Se încearcă vizualizarea acesteia cu ajutorul unui endoscop introdus prin antrotomie dar nu se reuşeşte identificarea sursei de sângerare. Leziunea vizibilă cu dificultate, prezintă sângerare în jet. Se efectuează hemostază "*in situ*" prin trecerea a patru fire prin marginea ulceraţiei. Se reuşeşte astfel oprirea sângerării, constatată intraoperator, apoi confirmată de absenţa sângelui în aspiratul gastric şi stabilitatea hemodinamică. Se continuă tratamentul de repleţie volemică cu soluţii cristaloide şi sânge, la 6 ore postoperator Hb=11,7 mg/l iar Ht= 35%, diureza între 50 şi 100 ml/h. La 36 ore postoperator, pacienta prezintă o sângerare masivă pe tubul de dren abdominal, poziţionat în vecinatatea gastrorafiei, cu prăbuşire tensională, bradiasistolie care nu răspunde la manevrele de resuscitare cardiorespirarorie.

Necropsia evidenţiază plastia cu stomac intratoracic, care prezinta 2 ulcere gastrice pe mica curbură, din care unul perforat acoperit, penetrant şi perforat în atriul stâng (fig. 1 şi 2), o cantitate apreciabilă de sânge în mediastin şi cavitatea abdominală. Gastroduodenorafia este integră. De asemenea, pericardită fibroadezivă totală şi arii infarctoide multiple în ventriculul stâng, probabil ca urmare a acţiunii sucurilor digestive. Restul organelor, în special pancreasul care este examinat cu atenţie, nu prezintă leziuni anatomopatologice. Examenul histopatologic confirmă aspectul benign al ulcerelor gastrice.

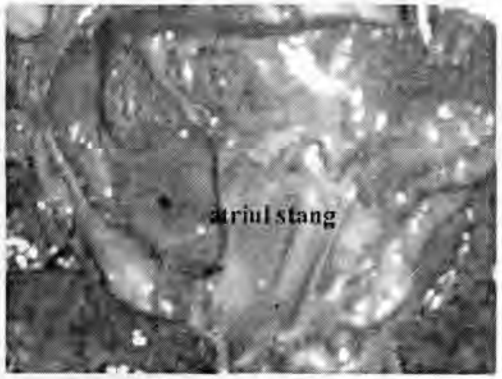


Fig. 1. Piesă de necropsie - cord : se observă perforaţia de la nivelul atriului stâng

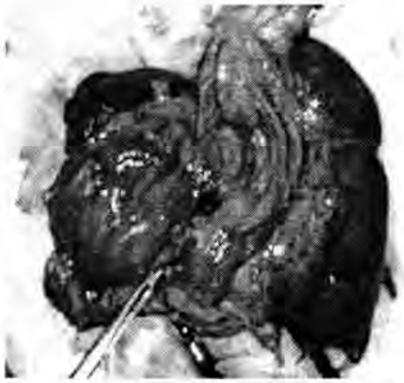


Fig. 2. Piesă de necropsie - perete atriu stâng şi stomac : pensa introdusă prin orificiul atrial al fistulei ; se observă craterul ulcerului de pe mica curbură a stomacului

DISCUŢII

Folosirea stomacului ca înlocuitor al esofagului este metoda cea mai frecvent folosită (3), în defavoarea altor segmente ale tubului digestiv, în special pentru că acest organ reprezintă un excelent material de substituţie pentru realizarea unui neo esofag, atât prin faptul că vascularizaţia sa bogată reduce mult riscul plasării unui grefon intratoracic hipovascularizat care poate antrena coplicaţii grave (necroze, dezuniri anastomotice), cât şi prin faptul că oferă o lungime suficientă pentru realizarea de anastomoze cervicale. Stomacul denervat devine hiposecretant, aciditatea intraluminală fiind redusă la aproximativ 2/3 din pacienti (1). Restul de 1/3 păstrează aciditate normală. Chiar şi la cei la care hipoaciditatea se instalează imediat după deneravare, cu timpul, într-un interval cuprins între 1 şi 3 ani în peste 70% din cazuri valorile pH-ului revin la normal. In aceste condiţii există posibilitatea de apariţie a patologiei de tip ulceros pe neo esofagul construit din stomac, antrenând astfel şi posibilitatea apariţiei de complicaţii specifice, care însă comportă de această dată implicaţii diagnostice, terapeutice şi prognostice dificile.

Având în vedere acest fapt, poate că nu ar fi lipsit de interes, cu ocazia controalelor de rutină ce se efectuează la aceşti pacienţi, efectuarea testelor pentru determinarea H. pilori şi eradicarea infecţiei în cazul confirmării sale.

Referitor la cazul prezentat, lipsa suspiciunii de penetraţie în cavităţile inimii a fost întreţinută de faptul că s-a obţinut cu relativă uşurinţă oprirea aparentă a sângerării, deşi importantă ca debit, prin plasarea cu dificultate a câtorva fire hemostatice prin marginile craterului ulceros, menţinerea unei stabilităţi hemodinamice imediate, lipsa altor semne clinice şi imagistice de suspectare a unei astfel de leziuni (hemopericard) (1,2,4) cât şi absenţa experienţei personale şi din literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. Gutschow C., Collard J.M., Romagnoli R., Salizzoni M., Holscher A., Denervated stomach as an esophageal substitute recovers intraluminal acidity with time, *Ann Surg*, 2001, 233 (4), 509-514.
2. Trupp R., Case presentation : a gastroventricular fistula resulting from peptic ulcer disease, *Heart Lung*, 1998, 27 (1), 71- 73.
3. Latteri S., Consoli A., Mosca F., Current trends in the surgical treatment of lesions caused by caustic ingestion. Attuali orientamenti sul trattamento chirurgico delle lesioni da ingestione di caustici, *Chir Ital*, 1999 51 (2), 99-108.
4. Young M., Deschamps C., Trastek V.F., Allen M.S., Miller D.L., Schleck C.D., Pairolero P.C., Esophageal reconstruction for benign disease : early morbidity, mortality, and functional results, *Ann Thorac Surg*, 2000, 70 (5), 1651-1655.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

NEOPLASM CEFALO-PANCREATIC DE MICI DIMENSIUNI OPERABIL DEMONSTRAREA UTILITĂŢII IRM/MRCP

D. Negru[1], V. Fotea[1], R. Reuţ[1], Irina Jari[1], Şt. Georgescu[2], C. Daniil[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Radiologică "Prof.dr. Gh. Chişleag"
2 Clinica I Chirurgie

SMALL DIMENSION CEPHALIC PANCREATIC CANCER. DEMONSTRATION OF MRI/MRCP USEFULNESS (Abstract): 48 years old woman with obstructive jaundice has been examined by abdominal ultrasound followed by MRI. The suspicion of cephalic pancreatic cancer raised by ultrasound was confirmed by MRI and MRCP. Association of MRCP with axial and coronal T1 and T2 sequences successfully demonstrated a resectable tumor, confirmed at surgery. MRI/MRCP is demonstrating great potential in predicting resectability of cephalic pancreatic tumors. **Key words**: CANCER, PANCREAS, OBSTRUCTIVE JAUNDICE, ULTRASOUND, MRI, MRCP

Pacienta P.M., în vârstă de 48 de ani, fumătoare, cu dublă leziune mitrală, constată instalarea unui icter sclerotegumentar, cu prurit, urini hipercrome, scaune acolice, motive pentru care se internează în Spitalul de Boli Infecţioase cu suspiciunea de hepatită acută, diagnostic care se infirmă. Urmează transferul în Clinica Radiologică a Spitalului "Sf. Spiridon" Iaşi pentru diagnosticul imagistic al sindromului icteric. Examenul ecografic evidenţiază dilataţia căilor biliare intrahepatice (CBIH) şi a coledocului (CBP) susţinând astfel suspiciunea clinică şi biologică (bilirubinemie totală cu predominanţa celei directe) de icter obstructiv. Ultrasonografic se constată o masă de ţesut solid, cu dimensiuni sub 3 cm, blocând CBP şi canalul Wirsung, de asemenea dilatat sugerând un neoplasm cefalo-pancreatic (fig. 1 şi 2).

Pentru confirmarea şi stadializarea leziunii descrise ecografic, pacienta a fost explorată imagistic prin rezonanţă magnetică, examinarea incluzând secvenţe axiale şi coronale ponderate T2 şi T1 (cu şi fără saturarea grăsimii, cu breathold) pentru studiul pancreasului şi ficatului, precum şi colangio-pancreatografia prin rezonanţă magnetică (MRCP) pentru studiul căilor biliare şi canalului Wirsung.

La examenul IRM/MRCP s-au constatat: prezenţa unei formaţiuni expansive pe topografia capului pancreatic, solidă, neomogenă, imprecis delimitată, cu diametru de cca. 2,5 cm; formaţiunea are contact cu VCI şi VMS dar nu sunt semne sugestive de invazie; căile biliare intra- şi extrahepatice sunt mult dilatate; canalul Wirsung este comprimat la nivelul capului pancreatic cu dilatare secundară la nivelul corpului pancreasului; colecistul este mult dilatat, hidropic; la nivel hepatic nu s-au constatat formaţiuni expansive; s-au evidenţiat mici adenopatii mezenterice şi porto-cave de 0,5-1,5 cm (fig. 3a, 3b, fig. 4, fig. 5a, 5b, 5c, 5d).

Pe baza examenului IRM se concluzionează diagnosticul de neoplasm cefalo-pancreatic rezecabil. Pacienta s-a internat în Clinica I Chirurgie unde este operată.

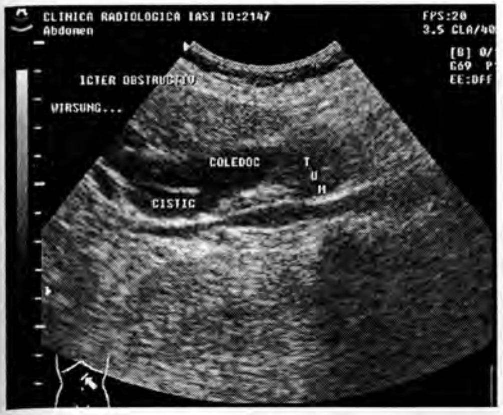


Fig. 1. Masă de ţesut solid blocând coledocul dilatat

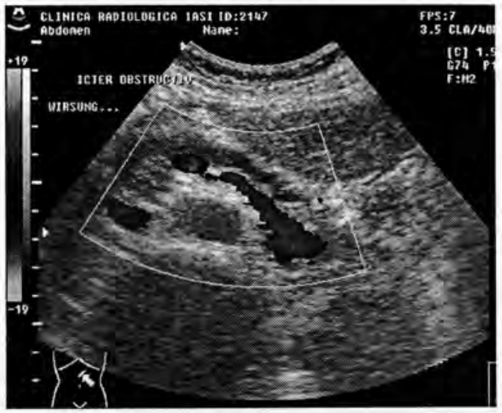


Fig. 2. Aceeaşi leziune în secţiune axială (CFI); canalul Wirsung dilatat

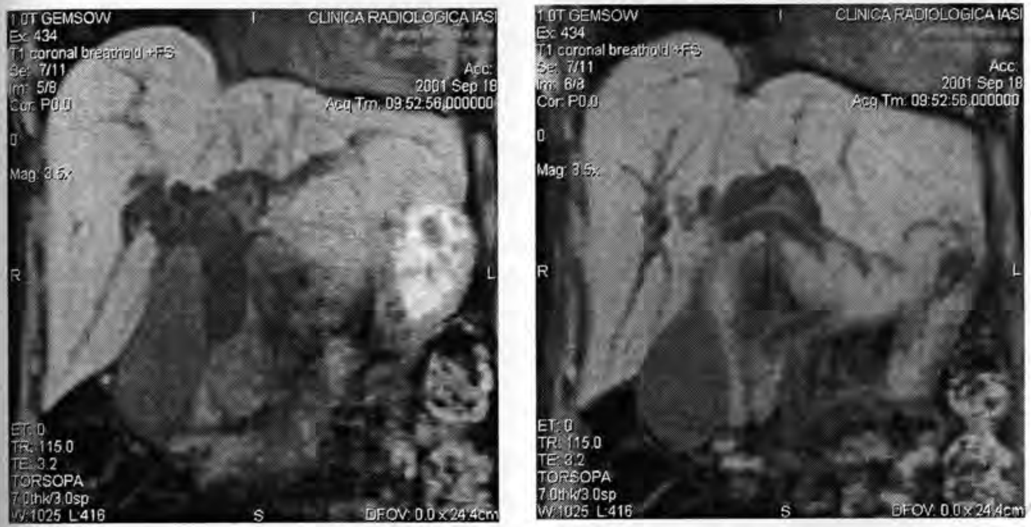


Fig. 3. Secţiuni coronale, ponderate T1 cu saturarea grăsimii (FS). CBIH, CBP şi canalul Wirsung dilatate; masă de ţesut solid cefalo-pancreatică

Intraoperator, se constată o tumoră pancreatică rezecabilă de cca. 2,5 cm, adenopatii loco-regionale cu diametru variabil (0,5-2 cm) retroduodenali, la originea arterei mezenterice superioare, trunchi celiac, pedicul hepatic. Clasificarea intraoperatorie a tumorii a fost pT2N2Mo.

Intervenţia practicată a fost duodenopancreatectomie cefalică (DPC) cu prezervarea pilorului, limfadenectomie, şi colecistectomie bipolară.

DISCUŢII

Am prezentat acest caz pentru a ilustra posibilităţile de diagnostic ale IRM/MRCP care a surprins o leziune malignă rezecabilă (dimensiuni sub 3 cm) la o pacientă relativ tânără, cu probleme medicale asociate (dublă leziune mitrală).

Stabilirea corectă a operabilităţii prin stadializarea preoperatorie este extrem de importantă permiţând alegerea între DPC, de care ar putea beneficia cca. 10-20% din cancerele cefalice (procentul leziunilor cu adevărat rezecabile), o intervenţie tip by-pass biliar sau duodenal sau drenajul biliar intern/extern, aplicarea unor stent-uri, ce pot fi soluţii viabile la pacienţii cu boală avansată local sau cu diseminări la distanţă.

IRM a reuşit să-şi îmbunătăţească performanţele până la punctul la care poate oferi informaţii comparabile cu computer-tomografia. Asocierea secvenţelor MRCP cu secvenţele axiale şi coronale T2 şi T1+FS, precum şi secvenţele gradient-echo a îmbunătăţit performanţa IRM rolul său predictiv în stabilirea rezectabilităţii rămânând să fie consolidat în anii următori (1, 2).

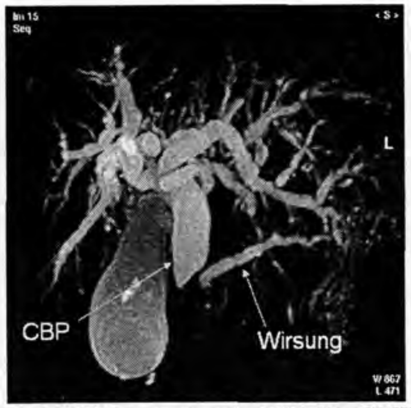


Fig. 4. MRCP, reconstrucţie MIP 3D. CBIH, CBP şi canalul Wirsung dilatate şi imagine de „stop" total, cu decalibrare bruscă a CBP

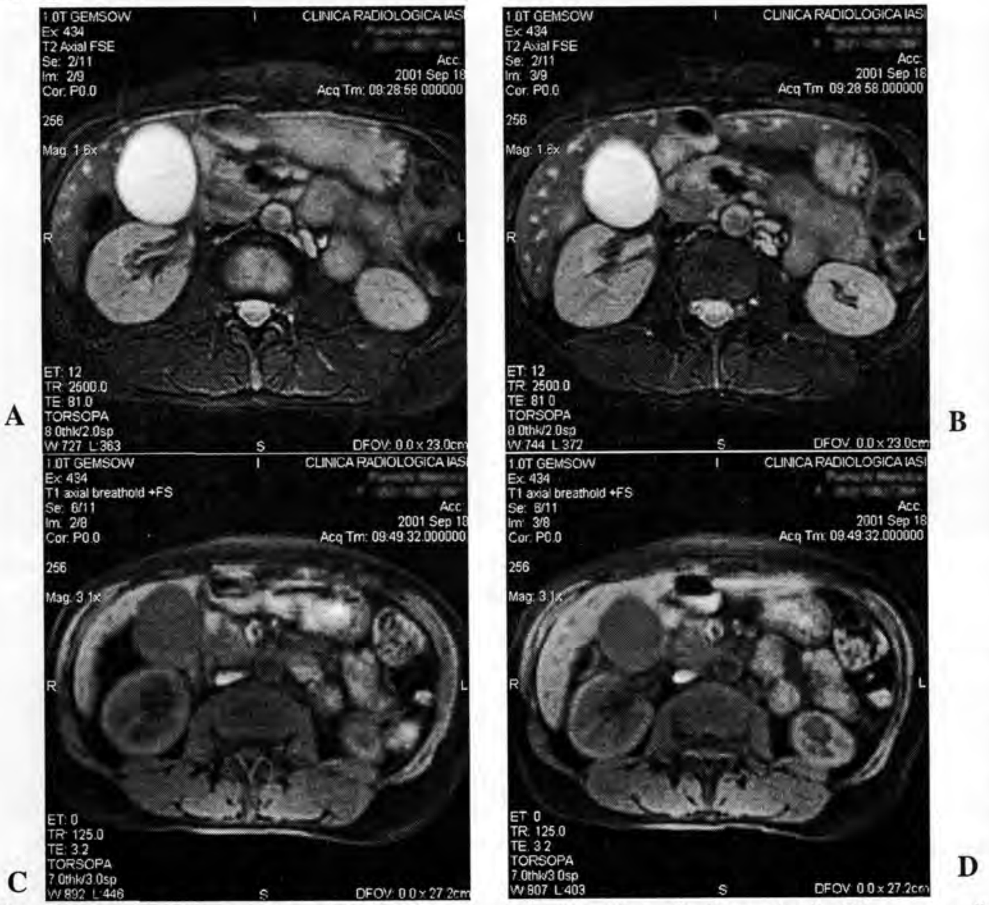


Fig. 5. Secţiuni axiale ponderate T2 (a, b) şi respectiv T1+FS (c, d). Pe secţiunile T2 se remarcă contactul formaţiunii cu vena mezenterică superioară (VMS) şi vena cavă inferioară (VCI) ; secţiunile T1+FS evidenţiază limita clară dee demarcaţie cu cele două vase

În explorarea obstrucţiei căilor bilare MRCP s-a afirmat în ultimii ani ca o alternativă viabilă la ERCP devenind modalitatea imagistică de ales (2,3). Avantajele principale ale MRCP sunt : este neinvazivă ; oferă o evaluare fiziologică a căilor bilare (spre deosebire de ERCP unde umplerea în exces sau în minus cu substanţă de contrast pot determina modificări ale situaţiei anatomice) ; asocierea cu secvenţele T1 şi T2 permite stadializarea leziunilor şi stabilirea operabilităţii putându-se constitui într-un „ghid" pentru procedurile chirurgicale, percutanate sau endoscopice ulterioare ; posibilitatea de explora căile biliare dincolo de o stenoză strânsă ce nu poate fi depăşită la ERCP (2,3,4). Dezavantaje ale MRCP faţă de ERCP sunt : imposibilitatea unui gest terapeutic ; nu se poate realiza prelevarea de material bioptic ; rezoluţia spaţială mai mică. În evaluarea secvenţelor MRCP, a reconstrucţiilor MIP, trebuie să se ţină seama de posibilele erori de interpretare ce pot apare datorită vecinătăţii CBP cu artera hepatică, hidropsului vezicular, factori intraductali (5).

BIBLIOGRAFIE

1. Bartolozzi C, Lencioni R, Donati F, Cioni D. Abdominal MR : liver and pancreas. In : *MRI - From Basic Knoledge to Advanced Strategies*, Categorical Course ECR 2000, eds. Baert AL, Ed. Springer, 2000, 121-137.
2. Pavone P, Laghi A, Catalano C, Panebianco V, Fabiano S, Passariello R. MRI of the Biliary and Pancreatic Ducts. In : *MRI - From Basic Knoledge to Advanced Strategies*, Categorical Course ECR 2000, eds. Baert AL, Ed. Springer, 2000, 138-147.
3. Vitellas KM, Keogan MT, Spritzer CE, Nelson RC. MR Cholangiopancreatography of Bile and Pancreatic Duct, Abnormalities with Emphasis on the Single-Shot Fast Spin-Echo Technique. *RadioGraphics* 2000, 20 : 939-957.
4. Fulcher AS, Turner MA, Capps GW. MR Cholangiopancreatography : Technical Advances and Clinical Applications. *RadioGraphics* 1999, 19 : 25-41.
5. Watanabe Y, Dohke M et all. Diagnostic Pitfalls of MR Cholangiopancreatography in the Evaluation of the Biliary Tract and Gallbladder. *RadioGraphics* 1999, 19 : 415-429.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

SINDROMUL HELLP - FORMĂ GRAVĂ A HIPERTENSIUNII INDUSE DE SARCINĂ

Iolanda Elena Blidaru, D. Aursulesei, Mihaela Iordache, N. Cocoş, O. Sandu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Obstetrică-Ginecologie

HELLP SYNDROME - A SEVERE FORM OF PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION. A CASE REPORT (Abstract): HELLP syndrome consists in serious liver alterations during pregnancy induced hypertension, that causes hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. It is frequently accompanied by evidence of severe kidney and brain involvment. Our paper aims to stress the importance of an early accurate diagnosis and an adequate management by presenting an illustrative case. **Key words**: HELLP SYNDROME, PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION, PREECLAMPSIA

Descris în 1954 de Pritchard, sindromul HELLP este considerat o formă de mare gravitate a preeclampsiei care asociază la triada hipertensiune, edeme, proteinurie, apărută în a doua jumătate de evoluţie a sarcinii, următoarele elemente: hemoliza (H = Hemolysis), creşterea nivelului enzimelor hepatice (EL = Elevated Liver enzymes) şi trombocitopenia (LP = Low Platelet count) la care se adugă frecvent disfuncţii organice renale şi cerebrale (1,2,3).

Importanţa recunoaşterii acestor cazuri rezidă în severitatea deosebită a evoluţiei şi prognosticului materno-fetal. În lucrarea de faţă prezentăm un caz care datorită dificultăţilor de diagnostic şi modalităţii grave de evoluţie este ilustrativ pentru această patologie.

CAZUL CLINIC

Gravida A. S. în vârstă de 21 de ani, necăsătorită, casnică, din judeţul Neamţ, se internează în Clinica a IV - a Obstetrică Ginecologie Iaşi (F. O. 7083/IV) în ziua de 11.06.2002 prin transfer de la Clinica de Boli Infecţioase pentru: greţuri, vărsături, dureri de intensitate moderată în hipocondrul drept, icter, edeme generalizate, T.A. = 160/100 mm Hg, absenţa perceperii mişcărilor active fetale, în contextul unei sarcini de 31 săptămâni.

Antecedente personale fiziologice: menarha la 12 ani, cicluri menstruale regulate (28/7 zile), normale cantitativ. Antecedente obstetricale: 1 avort la cerere, 1 sarcină cu preeclampsie, finalizată prin naştere naturală prematură cu nou născut de 2400 g, decedat la 5 luni. Antecedente personale patologice: infecţii urinare repetate, cu suspiciunea unei afecţiuni renale neinvestigate.

Antecedente heredo - colaterale: mama cu hipertensiune.

Istoricul sarcinii. Deşi ştia că este gravidă, pacienta nu a putut preciza datele ultimei menstruaţii şi a perceperii primelor mişcări fetale. A fost luată în evidenţă la sfârşitul primului trimestru de sarcină, după care nu s-a mai prezentat la consultaţii. În urmă cu 10 zile s-au instalat inapetenţă, greaţă, vărsături, mialgii, astenie fizică marcată, subicter, edeme ale membrelor inferioare şi dureri abdominale, motive pentru care a fost internată la Spitalul Roman, fiind etichetată ca sarcină luna a VII - a, hepatită acută virală, datorită valorilor mari ale transaminazelor şi bilirubinei serice. După 4 zile de spitalizare în care evoluţia a fost progresiv defavorabilă, gravida a fost trimisă şi internată în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi, unde investigaţiile paraclinice au evidenţiat sarcină de 31 săptămâni în evoluţie (ecografic) şi fenomene acute de citoliză hepatică, TA fiind normală. Deoarece evoluţia simptomatologiei s-a menţinut defavorabilă, iar gravida a semnalat în a 5 -a zi de spitalizare absenţa perceperii mişcărilor fetale, a fost efectuat consultul obstetrical care a decis transferul în Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie pentru diagnosticul: IIIG, IIP, sarcină 31 săptămâni, făt unic mort, membrane intacte, preeclampsie - formă severă. La internare pacienta prezintă stare generală influenţată, este adinamică, somnolentă, uşor confuză, TA 160/100 mm Hg, puls = 120/min, edeme generalizate, icter sclero-tegumentar. Examenul obstetrical evidenţiază semnele obişnuite ale unei sarcini în trimestrul al III-lea, înălţimea uterului = 27 cm, tonus uterin normal, absenţa contracţiilor uterine, absenţă zgomotelor cardiace fetale, colul uterin lung, închis. Analizele efectuate la internare, sugestive pentru diagnostic au arătat: TGP = 206 U/l, TGO = 128 U/l, trombocite = 110000/mm^3, scăderea valorilor hemoglobinei (de la 13,1g% la 10,2g%) şi hematocritului (de la 41% la 30%), bilirubina directă =92mg/l, albuminurie dozabilă = 30 mg‰.

Evaluarea cazului a condus la stabilirea indicaţiei de evacuare în urgenţă a sarcinii prin operaţie cezariană (travaliul nefiind declanşat) sub reanimare pre, intra şi postoperatorie. Operaţia cezariană practicată prin histerotomie segmento-corporeală (P.O. xx din xx.06.2002) a extras un făt mort de 1750 g, fără a se constata alte modificări.

În evoluţia postoperatorie, încă din prima zi, s-au instalat fenomene de coagulare intravasculară diseminată (CID), evidenţiate clinic prin hematemeză şi echimoze pe membre şi paraclinic prin hipofibrinogenemie (1,7 g‰), APTT = 54, indice de protrombină = 54%, a doua zi pacienta a dezvoltat insuficienţă renală acută (IRA) cu agravarea fenomenelor de insuficienţă hepatică, apoi ascită şi detresă respiratorie, motive pentru care în a 3-a zi postoperator a fost transferată la Spitalul Parhon unde s-a practicat dializă şi evacuarea lichidului de ascită, evoluţia ulterioară fiind lentă spre vindecare.

DISCUŢII

Conform datelor din literatură, sindromul HELLP definit prin hemoliză, creşterea enzimelor hepatice şi trombocitopenie complică aproximativ 4 - 20% dintre preeclampsii (4,5) şi 30 - 50% dintre eclampsii (4,6), deşi incidenţa sa reală este dificil de estimat în special datorită unor situaţii atipice cum ar fi apariţia în post-partum sau la paciente fără semne de preeclampsie (4,7).

Mecanismele etiopatogenice ale sindromului HELLP, deşi incomplet elucidate, consideră că (3,7): - hemoliza este promovată de leziunile endoteliului capilar; - citoliza hepatică este datorată necrozei periportale sau focale parenchimatoase cu depozite hialine în sinusoidele hepatice, hipertensiune şi chiar hemoragie intraparenchimatoasă (ruptură hepatică) sau hematom hepatic subcapsular; - trombocitopenia este rezultatul dezechilibrului dintre prostaciclină şi tromboxanul A2. Tabloul clinic al sindromului HELLP asociază la HTA, edeme, proteinurie, uneori inconstante, greţuri, vărsături, cefalee, icter, dureri în hipocondrul drept sau epigastru, diaree, tulburări vizuale (8,9,10). Cazul din lucrarea de faţa a prezentat aproape toate aceste simptome, având ca particularitate debutul precoce şi sever al afectării hepatice şi instalarea tardivă a semnelor de preeclampsie.

Manifestările biologice definitorii ale HELLP sindromului reprezentate de trombocitopenie (sub 150000/mm³), creşterea transaminazelor serice (TGO, TGP > 70 U/l), scăderea hemoglobinei şi hematocritului şi creşterea bilirubinei conjugate (>12mg/l) au fost sugestive la cazul prezentat, lacticodehidrogenaza serică (peste 600 U/l) nu a fost testată.

Stabilirea diagnosticului pozitiv, dificilă uneori, impune diagnosticul diferenţial cu hepatita, ilustrativ în cazul pacientei noastre, gastroenterita, apendicita, pielonefrita, colecistita, degenerscenţa grasă a ficatului, purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul hemolitic - uremic (4,5,8,9).

Evoluţia şi prognosticul sunt grevate de posibilitatea apariţiei următoarelor complicaţii: IRA, CID, edemul pulmonar acut, decolarea prematură de placentă normal inserată, ascita şi revărsatul pleural, edemul şi/sau hemoragia cerebrală, hematomul hepatic subcapsular, ruptura hepatică (în special a lobului drept), detresa respiratorie (3,5,8). În cazul prezentat de noi, pacienta a dezvoltat relativ brusc o mare parte dintre aceste complicaţii (IRA, CID, ascită, edem cerebral, detresă respiratorie) care au impus un tratament specific. În situaţiile necomplicate, se constată în mod curent normalizarea enzimelor hepatice la 3 zile post-partum, a numărului de trombocite la 4-5 zile după naştere şi a funcţiilor renale după 3 luni (7). Prognosticul sarcinilor următoare este de regulă favorabil, riscul de recidivă fiind de 3-27% (3,10).

Conduita terapeutică recomandată de majoritatea autorilor se referă la evacuarea sarcinii în cel mai scurt timp de la apariţia sindromului, pe cale vaginală decă travaliul se declanşează spontan, iar în caz contrar prin operaţie cezariană. Atitudinea de expectativă, permisă numai în absenţa complicaţiilor, poate fi încercată pentru sarcinile având sub 32 de săptămâni de amenoree, în scopul obţinerii unei maturităţi pulmonare fetale suficiente prin corticoterapie, dar cu condiţia unei supravegheri intensive materno-fetale.

În literatură, mortalitatea maternă se înscrie între 0 şi 24%, fiind datorată în special complicaţiilor sindromului HELLP, iar mortalitatea perinatală oscilează în 7,7 şi 60%, cu o rată a mortinatalităţii de aproximativ 20% (6,7,9,10). În cazul pacientei noastre, prognosticul vital matern şi evoluţia au fost în final favorabile, datorită adoptării precoce a conduitei intervenţioniste, dar decesul in utero al fătului s-a produs deşi intraoperator nu s-a constatat decolare placentară ca în majoritatea cazurilor de acest fel.

CONCLUZII

1. Sindromul HELLP de încadrează între formele grave de evoluţie ale preeclampsiei, datorită alterărilor biologice şi complicaţiilor sale severe.

2. Diagnosticul, uneori dificil, impune investigaţii de laborator care presupun recunoaşterea de către obstetrician a acestei entităţi patologice şi solicitarea acestora pentru confirmare.

3. Diagnosticul precoce, monitorizarea atentă materno-fetală şi adoptarea în timp util a conduitei terapeutice adecvate pot ameliora prognosticul matern şi fetal.

BIBLIOGRAFIE

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-167.
2. DeBoer K, Bûller HR, Ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 42-51.

3. Cunnigham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics*, 20th edition, Prentice-Hall International Inc, 1997, 683-744.
4. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.
5. Barton JR, Sibai BM. Care of pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 165-179.
6. Martin JN, Blake PG, Lowry SL, Perry CG, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76, 5, 1: 737-741.
7. Munteanu I, Rippmann ET, Hrubaru N. Hipertensiunea arterială indusă de sarcină. In: Munteanu I, editor. *Tratat de Obstetrică*. Bucureşti: Editura Academiei Române, 2000, 890-929.
8. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Diagnostic criteria for HELLP syndrome: tedious or "HELLPFUL". *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 454-458.
9. Dreyfus M, Tissier I, Baldauf JJ, Ritter J. HELLP syndrome: revue et mise a jour. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 9-15.
10. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125-131.

NOUTĂŢI

NEFROGRAMA CU TEST LA CAPTOPRIL

Nefrograma radioizotopică cu test la inhibitori ai enzimei de conversie (IEC), respectiv la Captopril, este consacrată ca fiind o explorare deosebit de utilă în evaluarea diagnostică a hipertensiunii renovasculare. În mod obişnuit acest test necesită întreruperea terapiei cu antagonişti ai receptorilor la Angiotensină II cu câteva zile (în funcţie de tipul de medicament utilizat) înainte de explorare. O problemă o constituie pacienţii la care medicaţia nu poate fi întreruptă. La aceştia unele studii au propus efectuarea explorării sub tratament. Un studiu efectuat de o echipă de medici italieni demonstrează că rezultatele sunt nesatisfăcătoare cu un astfel de protocol şi că o alternativă cu rezultate mai bune, în acest caz, este menţinerea terapiei dar şi administrarea unei doze de 25 mg Captopril cu 60 - 90 minute înainte de nefrograma test. Această doză supraadăugată nu determină efecte secundare şi creşte sensibilitatea explorării radioizotopice (Picciotto G, Sargiotto A, Petrarulo M, Roccatello D, De Filippi PG. Detection of Renovascular Hypertension in Patients Under Chronic Treatment With Angiotensin II Receptor Antagonists. *Eur J Nucl Med Mol Img* 2002; 29 (1), 497).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ - CAUZĂ DE MOARTE SUBITĂ

Carmen Grigoriu[1], Doina Butcovan[2], V. Astărăstoae[1], Gh. Scripcaru[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Medicină Legală
2 Disciplina de Morfopatologie

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY - CAUSE OF SUDDEN DEATH (Abstract): Hypertrophic cardiomyopathy (CMH) is defined by the absence of left ventricular dilatation and the presence of myocardial hypertrophy that is not due to another recognised cause of hypertrophy such as systemic hypertension or aortic stenosis. The bizarre histological appearance of the myocardium is the hallmark of CMH. Myocytes and bundles of myocytes are malaligned and fibrosis may be extensive. Disarray is maximal in areas of macroscopic wall thickening. The condition is most easily recognized in a series of transverse, short axis slices across both ventricles. Histological examination of sections taken in this transverse plane at all three levels (high, mid, apical) including septum, anterior, posterior and lateral walls are needed. The authors report a case of cardiac sudden death to a 45 years old white man. The diagnosis was revealed intra vitam and it was confirmed post mortem. **Key words**: HEART, SUDDEN CARDIAC DEATH, HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) se caracterizează printr-o îngroşare a pereţilor ventriculari stângi cu cavităţi normale sau micşorate, în absenţa oricărei boli cardiace (stenoză aortică) sau sistemice (hipertensiune arterială) care să poată determina aceste modificări (1). Este o boală familială, frecvent cu transmitere autosomală.

Descrierea anatomopatologică iniţială a CMH a fost făcută de Donald Teare la 8 adulţi tineri din care 7 au prezentat o moarte subită (2). El a descris o formă a bolii cu hipertrofie asimetrică, la care porţiunea superioară a septului interventricular proemina sub valva aortică. Această descriere este identificată însă într-un număr relativ mic de cazuri.

Cardiomiopatia hipertrofică prezintă un spectru larg de modificări macroscopice:

- cord cu greutate crescută (gradul cardiomegaliei variază de la limita superioară a normalităţii pâna la peste 100% din greutatea cardiacă);
- îngroşarea (peste 2 cm) a cel puţin unei porţiuni din peretele ventricular stâng; ea poate fi localizată la orice nivel însă atingerile antero-septale par a fi mai frecvente (3); hipertrofia poate fi şi concentrică;
- în situaţiile în care există hipertrofia zonei antero-superioare a septului interventricular, se observă la acest nivel o zonă caracteristică de îngroşare endocardică (imaginea în oglindă a valvei) deoarece, la fiecare contracţie cardiacă, valva anterioară loveşte cu o forţă considerabilă această arie; valva mitrală anterioară apare în aceste cazuri distorsionată şi îngroşată datorită traumei mecanice;
- fibroză miocardică la nivelul zonelor hipertrofiate, fie sub forma unor travee albicioase de formă spiralată datorită aranjamentului dezorganizat al fibrelor musculare cardiace (fibroză difuză interstiţială) fie sub forma unor cicatrici de peste 1 cm diametru;
- cavităţile ventriculare apar normale sau mai reduse; dilatarea cavităţii ventriculare stângi cu îngustarea peretelui este o complicaţie tardivă a bolii şi apare în special la indivizi cu un tablou clinic îndelungat (4);
- într-un număr mic de cazuri, peretele ventricular are o grosime normală astfel încât examenul macroscopic nu ridică suspiciunea pentru o CMH mai ales în absenţa unor antecedente heredocolaterale de CMH tipică (3).

Microscopic se constată:

- dezorganizarea fibrelor miocardice care sunt întrerupte de ţesut conjunctiv (bine apreciată atunci când secţiunile sunt făcute transversal şi nu longitudinal); aceasta este leziunea cea mai caracteristică;
- fibrele miocardice sunt hipertrofiate, au nuclei mari cu aspect bizar şi leziuni degenerative (halou perinuclear);
- fibroză miocardică interstiţială difuză care uneori poate fi foarte marcată (5);
- vasele intramiocardice pot prezenta o îngroşare medio-intimală, mai ales în ariile de fibroză.

Aceste dezorganizări ale fibrelor musculare, fără hipertrofie şi fibroză, se pot vedea focal şi în cordurile normale, la nivelul joncţiunii septului interventricular cu peretele anterior şi posterior al ventriculului drept (3). Aceşti foci nu trebuie interpretaţi ca CMH.

În practică, pentru a stabili diagnosticul de CMH, dezorganizarea fibrelor musculare cardiace trebuie să fie însoţită de hipertrofie şi fibroză, modificări care trebuie să ocupe o mare parte din cel puţin un bloc histologic, în cel puţin o regiune a ventriculului stâng (3).

Cauza fibrozei în CMH pare a fi datorată displaziei arterelor mici intramiocardice care prezintă o proliferare dezordonată a celulelor musculare netede în media şi intima vasculară. Totuşi aceste modificări ale vaselor mici nu sunt constant prezente. Nu se ştie încă dacă modificările vaselor mici sunt secundare hipertrofiei sau fibrozei sau reprezintă o disgenezie concomitentă a celulelor musculare netede.

Cardiomiopatia hipertrofică reprezintă o cauză importantă de moarte subită la indivizi sub 30 de ani, adesea asociată cu un efort fizic. Mecanismul morţii subite este aproape întotdeauna o aritmie ventriculară (6).

PREZENTAREA CAZULUI

PV, sex masculin, în vârstă de 45 de ani decedează subit la data de 9.08.2001 (în aproximativ 30 minute, din relatările martorilor) la scurt timp după efectuarea unui efort fizic susţinut (înot). Se solicită o ambulanţă însă personalul acesteia nu constată decât decesul.

Istoric clinic: pacientul, fără antecedente patologice cardio-vasculare, a prezentat în martie 1997 un episod de tahicardie ventriculară susţinută, redusă electric într-o clinică de cardiologie. Ulterior, urmează tratament profilactic cu amiodaronă (Cordarone), tratament ce a fost întrerupt după circa 8 luni din cauza apariţiei unor tulburări de vedere. Deoarece evoluţia clinică a fost favorabilă, pacientul nu s-a mai prezentat pentru iniţierea unui alt tratament antiaritmic.

În martie 2000 pacientul se internează în aceeaşi clinică cardiologică pentru episoade de palpitaţii însoţite de ameţeli, tulburări de vedere şi dispnee, declanşate de eforturi fizice şi apărute în ultima săptămână. La internare prezenta extrasistole ventriculare frecvente, cu perioade de sistematizare (cuplate, triplete); potenţialele tardive erau prezente.

Ca suport al tulburării de ritm este incriminată o cardiomiopatie hipertrofică neobstructivă apicală, pentru acest lucru pledând modificările ECG de repaus: unde T (-) 2 mm V_3-V_6 şi modificările ecocardiografice: moderată dilatare şi hipertrofie ventriculară stângă (HVS) predominând hipertrofia apexului şi a peretelui lateral (VS 58/46mm, SIV 12mm, PP 11mm, DSM 13mm); funcţia contractilă este moderat alterată (FS 14%, FE 48%).

S-a iniţiat tratament antiaritmic cu propafenonă (Rytmonorm), monitorizarea Holter înregistrând 1058 extrasistole ventriculare polimorfe, unele tardive, uniform repartizate pe 24 ore, fără episoade de tahicardie ventriculară. Testul de efort (efectuat sub tratament antiaritmic) este pozitiv pentru aritmii. Se recomandă de asemenea evitarea eforturilor fizice, a consumului de alcool, tutun şi cafea precum şi evitarea stresurilor psihice.

În februarie 2001 pacientul se reinternează în altă clinică cardiologică pentru acuze de tipul durerilor toracice anginoase şi o stare sincopală (declarativ). Se stabileşte diagnosticul de "Angină pectorală de efort stabilă; Aritmie extrasistolică ventriculară bigeminată". S-a reînceput tratamentul cu amiodaronă (Cordarone) iar simptomatologia s-a ameliorat (rare extrasistole fără a mai repeta sincopa).

Examenul macroscopic nu a arătat modificari decât la nivelul cordului: cord mărit de volum pe seama ventriculului stâng care apare mult hipertrofiat (grosimea muşchiului la nivelul apexului este de 4 cm iar la nivelul peretelui lateral stâng în 1/3 medie de 3,5 cm). Grosimea septului interventricular măsurat tot în 1/3 medie este de 1,5 cm. Măsurătorile au fost efectuate între baza epicardului şi baza pilierilor. Consistenţa muşchiului cardiac apare crescută; la secţionarea lui se observă travee albicioase, subţiri de ţesut fibros. Arterele coronare (secţiuni transversale la 3 mm distanţă) prezintă leziuni de ateroscleroză incipientă; lumenul vascular este liber.

S-au prelevat fragmente de miocard din diferite regiuni: sept interventricular, apex, peretele lateral al ventriculului stâng în 1/3 medie. Fragmentele au fost fixate în formol 10% timp de 24 ore. Secţiunile histologice au fost colorate cu hematoxilin eozină (coloraţia de rutină în histopatologie) şi cu elastic Van Gieson pentru a aprecia gradul fibrozei miocardice.

Examenul microscopic a pus în evidenţă o aranjare anarhică a fibrelor musculare miocardice care apar hipertrofiate (nuclei mari, de aspect bizar) precum şi o cantitate crescută de ţesut conjunctiv care pe alocuri separă şi înconjoară grupe miocitare; de asemenea s-a constatat o îngroşare mediointimală a vaselor intramiocardice. Examenul microscopic a confirmat existenţa unor leziuni discrete de ateroscleroză la nivelul vaselor epicardice.

Examenul toxicologic a fost negativ.

DISCUŢII

În cazul prezentat, diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică este susţinut atât de modificările macroscopice (hipertrofia marcată a peretelui ventriculului stâng cu cavitate stângă uşor mărită) cât şi de leziunile microscopice (aranjament dezorganizat al fibrelor musculare cardiace, fibroză miocardică interstiţială, îngroşarea peretelui vaselor intramiocardice). Aceste leziuni nu au aparut în cadrul vreunei maladii cardiace sau sistemice (valvă aortică normală, leziuni de ateroscleroza incipientă, absenţa leziunilor de angioscleroză renală care să ateste existenţa unei hipertensiuni arteriale).

Cardiomiopatia hipertrofică reprezintă cauza de moarte la acest individ la care efectuarea unui efort fizic a favorizat şi precipitat declanşarea decesului.

Chiar dacă are o incidenţă scăzută, CMH reprezintă o cauză relativ frecventă de moarte subită la individul tânăr. Recunoaşterea acestei patologii este de o deosebită importanţă deoarece membrii familiei unui astfel de caz pot fi purtătorii acestei maladii şi în consecinţă pot fi expuşi riscului de moarte subită.

BIBLIOGRAFIE

1. Maron BJ, Nichols PF, Pickler LW et al. Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy : assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984 ; 53 : 1087.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958 ; 20 : 1-8.
3. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy – pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995 ; 26 : 493-500.
4. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol 1987*; 59 : 123-129.
5. Tanaka M, Fujinara H, Onodera T, Wu D-J, Hamashina Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986 ; 55 : 575-581.
6. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 7 : 204.

NOUTĂŢI

RADIOFARMACEUTICE PET PENTRU STUDIUL TRANSPORTORILOR PENTRU NOREPINEFRINĂ

Transportorii norepinefrinei (NET) ca şi transportorii serotoninei (SERT) sunt cunoscuţi ca ţinte de acţiune pentru medicamentele antidepresive. Folosirea unor radiofarmaceutice specifice, în tomografia cu emisie de pozitroni, permite obţinerea, neinvazivă, *in vivo,* de "imagini" ale distribuţiei acestor transportori. Dacă pentru SERT ca şi pentru transportorii dopaminergici există deja radioliganzi specifici, în cazul NET nu era cunoscut un radiofarmaceutic cu fixare înalt specifică. Un grup de cercetători suedezi şi americani a reuşit sinteza a doi radioliganzi NET selectivi marcaţi cu carbon-11 (desipramine şi nisoxetine). Experimentele efectuate prin PET cerebral după administrarea acestor radiofarmaceutice la maimuţe au permis stabilirea caracteristicilor farmacocinetice ale acestora şi obţinerea de imagini de distribuţie ale transportorilor norepinefrinei (Schou M et al. Development of PET radioligands for the norepinephrine transporter (NET). *Eur J Nucl Med Mol Img* 2002 ; 29 : 48).

Cipriana Ştefănescu

CHIRURGIE GHIDATĂ RADIOIZOTOPIC ÎN HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

Iniţial utilizate pentru detecţia intraoperatorie a nodulului sentinelă în chirurgia unor forme de cancer, în prezent minidetectoarele portabile (denumite gamma probe) de radiaţii gama au tendinţa să îşi extindă aplicabilitatea în chirurgie. Astfel, un grup de medici italieni (chirurgi şi medici de medicină nucleară) au studiat, pe un lot de 122 de pacienţi, cu probabilitate mare de adenom paratiroidian unic şi tiroidă normală (ambele evaluate scintigrafic şi echografic preoperator), posibilitatea efectuării unei rezecţii limitate, minim invazive ; în acest sens o doză mică, de 37 MBq, de ^{99m}Tc MIBI a fost admistrată i.v. pacientului, în sala de operaţie. Detecţia intraoperatorie, cu minidetectorul portabil, a zonei cu radioactivitate maximă (corespunzătoare adenomului paratiroidian) a permis efectuarea unei incizii operatorii minime, care s-a demonstrat a fi suficientă (după rezultatul extemporaneu) în 97,5% cazuri. Utilitatea metodei este mai mare atunci când diagnosticul scintigrafic preoperator şi selecţia pacienţilor se face prin metoda scintigrafiei duale cu $^{99m}TcO_4$ / ^{99m}Tc MIBI (Rubello D, Casara D, Piotto A et al. 99mTc-MIBI radio-guided surgery (RS) in primary hyperparathyroidism (HPT): experience on 160 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Img* 2002 ; 29 (1) : 459).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

ASUPRA UNUI CAZ DE PERITONITA ACUTĂ SECUNDARĂ DIFUZĂ NEGLIJATĂ

G. Stătescu
Spitalul Municipal Paşcani
Secţia de Chirurgie

A REPORT OF A GENERALIZED SECONDARY PERITONITIS (Abstract) : Acute peritonitis not treated within the first 24-48 hours leads to complications that have to be solved by the surgeon.These complications represent MOF and the prognosis of the case is reserved. Our case has the following features : young female of 29 years of age admitted into the hospital in the gynaecologic department as she was in pain in the hypogastic area with suspition of diagnosis by bilateral metroanexite.She had her coil devise removed three weeks before.After wards she followed the prescibed threatment with powerfull antibiotics.After six days of medical treatment, she suffers of abdominal meteorisma and vomits, she laks fever and has leucocytes 6200/mmc. The surgeon performs the physical examination and confirms the diagnosis of oclusion ; X-rays show high hydroaeric level.The patient is operated after a short preparation.We foun inside the abdomen a gangrenous appendix,a lot of pus in Douglas space and right tubar salpinx very inflamated. We performed the apendicectomy, the right salpingectomy and lavage and multiple drains.The patient left the surgical department two weeks after and in good shape. Our conclusion is that the case had a wrong diagnosis, it was misdiagnosed as the patient had dynamic oclusion.The clinical/physical examination was the decisive factor in taking the decision to operate. **Key words** : PERITONITIS, COMPLICATION, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, PHYSICAL EXAMINATION

Peritonitele acute difuze secundare sunt afecţiuni inflamatorii acute ce evoluează în toată cavitatea peritoneală şi sunt reprezentate de un ansamblu de manifestări locale şi generale care apar ca urmare a unei agresiuni septice asupra membranei peritoneale din partea unor procese patologice care evoluează în cavitatea peritoneală. Peritonita neglijată este faza evolutivă avansată a peritonitei difuze, care succede peritonitei declarate netratate şi apare, de regulă, după 36-48 de ore de la debut. Este marcată de instalarea ocluziei paralitice şi, pe plan sistemic, de apariţia insuficienţei multiple de organ.

Următorul caz clinic prezentat ilustreaza faptul că, şi la ora actuală, peritonitele neglijate terapeutic sunt o realitate.

Pacienta M.E. în vârstă de 29 de ani, mediu rural, se internează pe data de 13.11.2002 în secţia de ginecologie pentru dureri intense hipogastrice, având efectuată în urmă cu 3 săptămâni o manevră de extragere a unui dispozitiv intrauterin-sterilet, soldată cu o mică hemoragie, care s-a remis şi a fost tratată cu o asociere de antibiotice (ampicilină + kanamicină) de protecţie. Suspiciunea de metroanexită survenită după extragerea dispozitivului intrauterin părea să fie justificată. Pacienta era afebrilă, din examenul general nereţinând atenţia decât durerea din hipogastru.

La examenul genital cu valve şi digital : colul uterin de aspect normal, orificiul extern închis, anexe dureroase, ce pare să susţină clinic diagnosticul.

După aproximativ şase zile de la internare, interval în care a continuat antibioterapia, bolnava prezintă un meteorism abdominal care nu este explicat de afecţiunea ginecologică, aparând între timp câteva vărsături, ridicând suspiciunea de sindrom subocluziv.

Examenul chirurgical confirmă meteorismul abdominal. În plus se înregistrează la palpare o durere difuză la nivelul întregului abdomen, solicitindu-se o radiografie abdominală pe gol, care arată câteva niveluri mici hidroaerice, fără distensie gazoasă.

A doua zi, după transferul în reanimare, examenul radiologic efectuat repetat arată o distensie gazoasă în etajul inferior abdominal, cu un nivel hidroaeric mare. Examenul ecografic abdominal a arătat uter şi anexe în limite normale. Examenul radiologic pulmonar normal. Examenele de laborator arată o leucogramă de 6200/mm^3, VSH 20/1h, 42/2h, în tot acest interval bolnava având 37,2 - 37,1°C curba febrilă.

În faţa simptomatologiei se suspicionează o ocluzie intestinală şi se intervine chirurgical sub anestezie generala cu I.O.T.

Abordul s-a facut prin incizie mediană ombilico-pubiană. La deschiderea cavităţii abdominale s-a constatat : anse intestinale dilatate cu false membrane, cu lichid purulent, aspect verzui, putrid mirositor în spaţiul Douglas, un apendice gangrenos perforat care venea în contact cu orificiul intern al trompei uterine drepte prin care s-a scurs puroi verzui la exprimare.

S-a practicat salpingectomie dreaptă şi apendicectomie cu bont liber, lavaj şi drenaj peritoneal cu 3 tuburi (parieto-colic drept şi stâng şi în spaţiul Douglas), cu refacerea peretelui abdominal în plan total. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, pacienta e afebrilă, şi-a reluat tranzitul intestinal în a 4-a zi postoperator şi a părăsit secţia de chirurgie în a 14-a zi de la operaţie.

Acesta a fost un caz tipic de peritonită acută neglijată, apărut probabil după o apendicită acută gangrenoasă, simptomatologia fiind estompată de tratamentul antibiotic efectuat după extragerea dispozitivului intrauterin. Dar, la o analiza mai atentă, ne putem gândi că şi dispozitivul intrauterin extras ar fi putut provoca o inflamaţie puternică intrauterină care s-ar fi putut extinde către cavitatea peritoneală prin trompa uterină dreaptă. Apendicele ar fi reacţionat ca o veritabilă amigdală abdominală încercând să blocheze procesul inflamator fără să reuşească. Aceasta explică evoluţia lentă, fără o simptomatologie zgomotoasă de apendicită acută.

În concluzie putem spune :

- acest caz a apărut într-o situaţie clinică particulară : femeie tânară căreia i s-a extras un dispozitiv intrauterin şi care a urmat un tratament antibiotic ;
- acest tratament ar fi putut genera "răcirea" procesului inflamator peritoneal cu atenuarea tabloului clinic ;
- cazul a fost depistat de chirurg în momentul apariţiei ileusului dinamic, cu încetinirea tranzitului intestinal şi apariţia fenomenelor subocluzive ;
- examenul clinic a fost cel care a impus intervenţia chirurgicală în dauna explorărilor paraclinice (radiologice şi ecografice), dar trebuie menţionată fidelitatea explorării VSH în procesele infecţioase ;
- responsabilitatea este a chirurgului care a operat bolnava.

BIBLIOGRAFIE

1. Caloghera C et al. *Chirurgia de urgenţă*, ed. I, Bucureşti : Litera, 1980.
2. Dragomir C. Peritonitele acute difuze. In : Angelescu N, editor. *Patologia chirurgicală pentru admitere în rezidenţiat*. Bucureşti : Celsius, 1997, 80-89.
3. Grecea D. Patologia chirurgicală a peritoneului. In : Funariu Gh, editor. *Chirurgie abdominală*. Cluj Napoca : Dacia, 2002, 388.
4. Wittmann DH, Walker AP, Condon E. Peritonitis and Intraabdominal Infection. In : Swartz SI, editor. *Principles of Surgery*, 6th ed. New Zork : Mc-Graw Hill Inc, 1994, 1449-1483.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

TEHNICI ŞI METODE

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A RANITIDINEI ÎN VIZIBIL

M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina Chimie analitică şi Analiză instrumentală

VIS SPECTROPHOTOMETRIC ASSAY OF RANITIDINE (Abstract): Ranitidine, belonging to H_2-antagonist group, is a compound containing a furanic moiety and is used in peptic ulcer therapy. This paper debates the possibility of developing a new visible spectrophotometric assessment by using the reaction between ranitidine and eosine. We carried out our determinations at 505 nm, where the absorbency of ranitidine-eosine complex is maximal, and we have established the optimal reaction conditions. This method was successfully applied for ranitidine assay from pharmaceutical dosage forms. **Key words**: RANITIDINE, EOSINE, SPECTROPHOTOMETRIC ASSAY

Ranitidina este un derivat cu nucleu furanic, din clasa antagoniştilor receptorilor H_2 ai histaminei, utilizată în terapia antiulceroasă (inhibă secreţia de acid clorhidric).

Medicamentul este folosit în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal; este de asemenea recomandat în sindromul Zollinger - Ellison.

Din punct de vedere chimic este: N - 2 -5 (dimetilamino) metil - 2 - furanil - metil tioetil - N - metil - 2 nitro -1,1 etan diamina (fig. 1).

Literatura de specialitate citează numeroase metode de dozare spectrofotometrică a ranitidinei având la bază reacţii de culoare cu: reactivul Folin-Ciocâlteu (1), 3,5 dicloro -p- benzochinon - clorimina (2), clorura de 3 - methylbenzothiazolin - 2 - on hydrazona şi $FeCl_3$ (3), 4-dimetilaminobenzaldehida (4), albastru de brom timol (5), bengal roz (6).

O astfel de reacţie, cu formare de complecşi perechi de ioni, este şi reacţia dintre ranitidină şi eozină.

MATERIAL ŞI METODĂ

Ranitidina formează cu eozina un complex de tip perechi de ioni, extractibil în cloroform, ce are absorbanţa maximă la lungimea de undă de 505 nm, proporţională cu concentraţia în ranitidină (fig. 2).

Materiale:

- soluţii etalon de clorhidrat de ranitidină cu concentraţii cuprinse între 0,025 şi 0,300 mg/mL;
- soluţii eozinat de sodiu 0,20 - 1,00 %;
- soluţii tampon HCl/KCl (pentru domeniul de pH = 1,0 - 4,0) şi KH_2PO_4 / Na_2HPO_4 (pentru domeniul de pH = 5,4 - 8,0);
- cloroform p. a.;
- spectrofotometru;

Metodă:

La 1 mL din soluţia de lucru se adaugă 2 mL soluţie tampon şi 1 mL soluţie eozinat de sodiu. Complexul rezultat se extrage de două ori cu câte 5 mL cloroform, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru şi se completează la 10 mL cu cloroform.

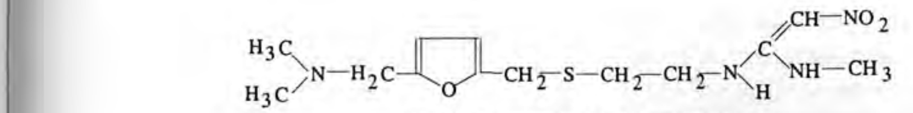


Fig.1. Structura chimică a ranitidinei

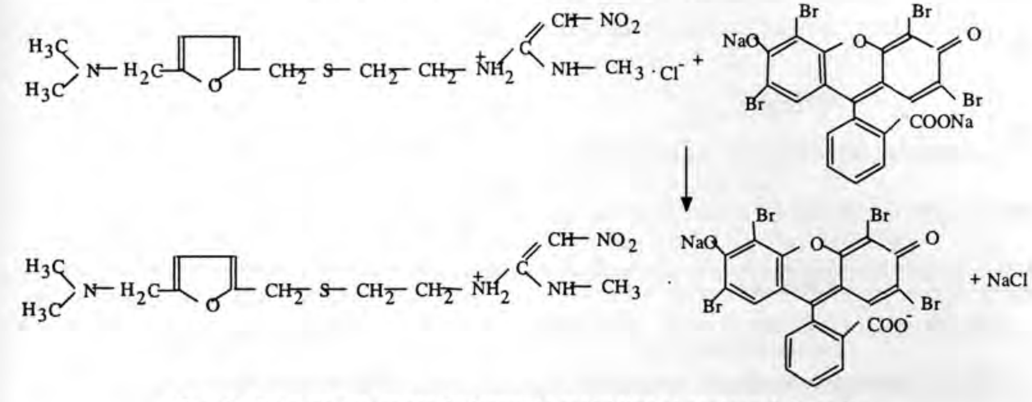


Fig. 2. Reacţia dintre clorhidratul de ranitidină şi eozinatul de sodiu

Se măsoară absorbanţa la lungimea de undă de 505 nm faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii, în cuva de 1 cm, după 5 minute de la extracţie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

S-au studiat principalii factori care influenţează absorbanţa complexului ranitidină - eozină.

Influenţa pH-ului

S-a lucrat cu trei soluţii de clorhidrat de ranitidină cu concentraţii de 0,150, 0,200 şi 0,250 mg/mL şi soluţie de eozinat de sodiu 1%; pH-ul a fost realizat cu soluţii tampon.

Valorile măsurate pentru absorbanţa complexului ranitidină - eozină 'n funcţie de pH-ul mediului de lucru au dus la concluzia că intervalul optim de lucru este cuprins 'n domeniul 1,0 - 1,2 (fig. 3).

Influenţa concentraţiei soluţiei de eozinat de sodiu

Pentru studiul influenţei cantităţii de eozină asupra absorbanţei complexului ranitidină - eozină extras 'n cloroform, s-a menţinut constant pH-ul (1,0) şi s-a modificat concentraţia soluţiei de eozinat de sodiu adăugată (0,20 - 1,00%); determinările s-au făcut pentru următoarele concentraţii de ranitidină: 0,300, 0,150 şi 0,025 mg/mL. Se observă că extincţia maximă se obţine pentru o concentraţie 'n eozină de 0,40 - 0,50 % (fig. 4).

Curba de etalonare

Curba de etalonare a fost realizată la pH = 1,0 folosind o soluţie de eozină de

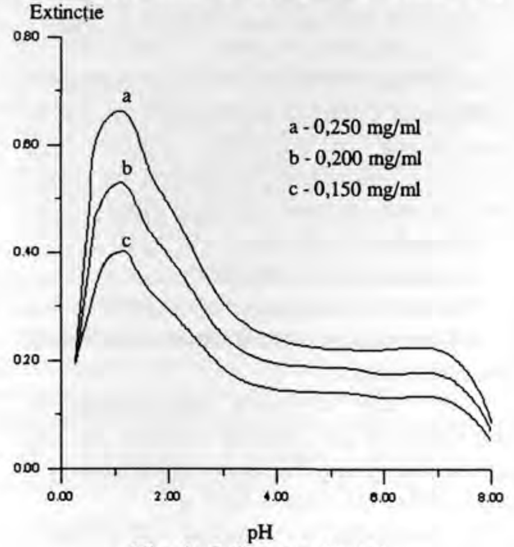


Fig. 3. Influenţa pH-ului

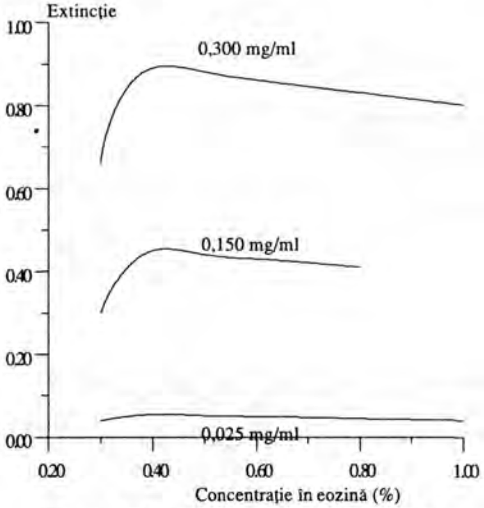


Fig. 4. Influenţa concentraţiei de eozină

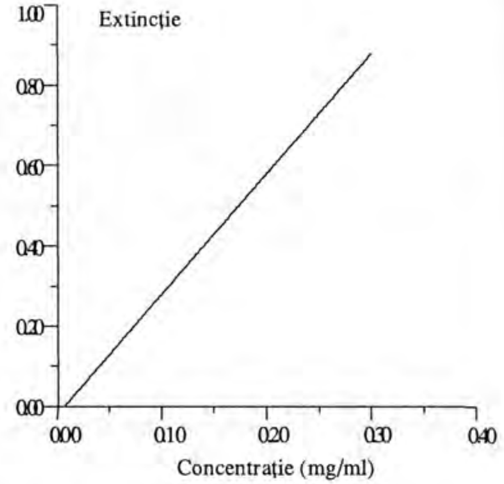


Fig. 5. Curba de etalonare

TABELUL I

Dozarea ranitidinei clorhidrat din comprimate

Nr. det.	Pulbere luată în lucru (g)	Extincţia	mg ranitidină clorhidrat/probă	mg ranitidină clorhidrat/cp.
1.	0,1010	0,270	0,098	148,00
2.	0,1023	0,280	0,101	149,60
3.	0,1018	0,275	0,100	148,80
4.	0,0912	0,245	0,090	150,30
5.	0,0965	0,260	0,095	149,10
6.	0,1002	0,275	0,100	151,20

Date statistice: n = 6; S = 1,1349; c_v = 0,759 %; ta = 2,571;
x = 148,50; S_x = 0,4633; a = 0,95; A = 148,50 ± 1,1910

concentraţie 0,40% (fig. 5). S-a constatat o dependenţă liniară a absorbanţei funcţie de concentraţie 'n domeniul cuprins 'ntre 0,025 - 0,300 mg/mL clorhidrat de ranitidină, ecuaţia dreptei calculate fiind:

Extincţie = 3,0566;

Concentraţie - 0,0315581;

Factorul de corelaţie r^2 = 0,9977.

Determinarea ranitidinei clorhidrat din comprimate

S-au luat 'n lucru comprimate de ranitidină cu un conţinut declarat de 150 mg ranitidină clorhidrat pe comprimat şi o masă medie (Mc) de 0,3031 g.

Se cântăreşte o cantitate din pulberea de comprimate echivalentă cu 50 mg clorhidrat de ranitidină ce se aduce cantitativ 'ntr-un balon cotat de 50 mL; 5 mL din soluţia rezultată se centrifughează 5 minute la 3000 rotaţii/minut şi din supernatantul obţinut se măsoară 1 mL ce se diluează la 10 mL cu apă distilată; 1 mL din soluţia obţinută se prelucrează ca mai sus.

Cantitatea de ranitidină clorhidrat pe comprimat se calculează după relaţia:

mg ranitidină clorhidrat / comprimat = 500 · a · Mc / m

unde:

a = cantitatea de clorhidrat de ranitidină citită pe curba de calibrare;

Mc = masa medie a comprimatelor;

m = cantitatea de probă luată 'n lucru.

Rezultatele obţinute sunt trecute în tabelul I.

CONCLUZII

S-a realizat o metodă spectrofotometrică simplă, rapidă şi precisă pentru determinarea ranitidinei clorhidrat având la bază reacţia de complexare cu eozina. După stabilirea condiţiilor optime de lucru şi trasarea curbei de etalonare, metoda a fost aplicată la determinarea cantitativă a clorhidratului de ranitidină din comprimate.

BIBLIOGRAFIE

1. Rao GR, Avadhanulu AB, Vatsa DK. Spectrophotometric estimation of ranitidine hydrochloride in its pharmaceutical dosage forms. *Indian Drugs* 1989; 27 (2): 135-136.
2. Emmanuel J, Haldankar SD. Simple and sensitive spectrocolorimetric method for the estimation of ranitidine hydrochloride in its formulations. *Indian Drugs* 1989; 26 (5): 249-250.
3. Rao EV, Rao PJ, Murty SSN, Rao GR. Colorimetric determination of ranitidine in tablets. *Indian J Pharm Sci* 1987; 49 (4): 143-144.
4. Guvener B. Spectrophotometric determination method of ranitidine hydrochloride. *Acta Pharm Turc* 1986; 28 (1): 35-37.
5. Ozsoy Y, Guvener B. Spectrophotometric determination method of ranitidine hydrochloride in film-coated ranitidine hydrochloride tablets. *Acta Pharm Turc* 1987; 29 (1): 13-16.
6. Raut KN, Sabnis SD. New spectrophotometric method for estimation of ranitidine hydrochloride. *Indian J Pharm Sci* 1987; 49 (2): 65-66.

NOUTĂŢI

SINDROMUL HEMOLITIC ŞI UREMIC - URMĂRIRE PE TERMEN LUNG

În studiul prezentat de un grup de cercetători praghezi, au fost urmăriţi şi analizaţi 57 copii care au supravieţuit unui sindrom hemolitic şi uremic (HUS) postdiareic (D+). Evaluarea a fost efectuată la un interval de la 1 la 27 ani (media 7 ani) de la episodul acut. Pacienţii cu vârste între 2,3 şi 27 ani (media 10 ani), au fost împărţiţi în trei grupe : Complet recuperaţi (R); Cu fenomene renale reziduale (SRR) - hematurie, şi/sau proteinurie, şi/sau hipertensiune arterială, cu GRF > 80 ml/min/1,73m^2, sau cu insuficienţă renală moderată, cu o uşoară scădere a GRF între 60 - 80 ml/min/1,73m^2, cu sau fără semne renale reziduale ; insuficienţă renală cronică, dializă sau transplant (CRI/F - GRF < 60 80 ml/min/1,73m^2). Rezultatele au relevat la 18 pacienţi, care au supravieţuit mai mult de 10 ani de la HUS, o mare prevalenţă a afectării renale. Numai 6/18 pacienţi au fost în grupa R, 7/18 au fost în grupa RRS şi 5/18 au fost în grupa CRI/F. Survenirea la vârste mici a HUS (36 pacienţi cu vârste 0-2 ani) a fost asociată cu un pronostic mai bun faţă de cazurile cu HUS declanşat la vârste mai mari (21 pacienţi cu vârste peste 2 ani) P= 0,009. Tipizarea HLA a relevat încadrarea în grupele I şi II pentru 64 pacienţi, cu o frecvenţă mai mare a antigenului DR9 (P=0,0037) şi o frecvenţă mica a antigenului DQ1 (P=0,009) la pacienţii cehi D+HUS, comparativ cu donatorii de sânge sănătoşi. În concluzie, studiul demonstrează o incidenţă înaltă a afectării renale târzii la pacienţii supravieţuitori după D+HUS. Tipizarea HLA în grupul studiat a relevat o rată comparativ mai mare a haplotipurilor HLA DR9 la pacienţii D+HUS (Blahova K., Janda J., Kreisinger J., Matejkova E., Sediva A., Long-term follow-up of Czech children with D+ hemolytic-uremic syndrome, *Pediatr Nephrol*, 2002, 17, 400-403).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

ELECTROD MEMBRANĂ-SELECTIV PENTRU DETERMINAREA CANTITATIVĂ A ATROPINEI

Nela Bibire, Gladiola Ţântaru, V. Dorneanu, Maria Stan, M. Apostu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie analitică şi Analiză instrumentală

MEMBRANE-SELECTIVE ELECTRODE FOR ATROPINE ASSAY (Abstract): One membrane-selective electrode with PVC matrix for atropine is described, with atropine tetraphenylborate as electroactive material. This electrode has a linear response in the concentration range of 10^{-2}-10^{-5} M atropine sulphate, with a detection limit of $3{,}29 \times 10^{-6}$ M. This electrode was used with good results for quantitative assay by direct potentiometry and potentiometric titration of atropine sulphate from pharmaceutical formulations. **Key words**: MEMBRANE-SELECTIVE ELECTRODE, ANALYTICAL ASSAY OF ATROPINE

Metodele electrochimice ce utilizează electrozii membrană-selectivi pentru determinarea cantitativă a diverselor substanţe medicamentoase, între care şi alcaloizii, sunt citate frecvent în literatura de specialitate (1,2,3).

În aceste preocupări se înscrie realizarea şi studierea unor electrozi cu matrice PVC, selectiv pentru alcaloizii derivaţi de tropanol.

Materialul electroactiv pentru membrana selectivă a electrodului luat în studiu a fost tetrafenilboratul de atropină.

Atropina se utilizează sub formă de sulfat, cu structura reprezentată în fig. 1.

Este utilizat ca antispastic datorită acţiunii sale anticolinergice prin blocarea receptorilor colinergici de tip muscarinic şi în oftalmologie pentru acţiunea sa midriatică (4,5).

MATERIAL ŞI METODĂ

- soluţii apoase stoc de sulfat de atropină 10^{-2} mol/L;
- soluţii interne de referinţă - soluţie de sulfat de atropină 10^{-3} mol/L în soluţie apoasă saturată de AgCl;
- soluţie apoasă de KNO_3 10^{-1} mol/L;
- soluţii tampon pH = 4,0 (după Walpole) (6);
- soluţii apoase de H_2SO_4 1 mol/L;
- soluţie apoasă de NaOH 1 mol/L;
- soluţii apoase 10^{-3} mol/L de: KNO_3, NaCl, bromhidrat de homatropină, clorhidrat de scopolamină, bromură de N-butilscopolamoniu, clorhidrat de efedrină, clorhidrat de papaverină, fosfat de codeină şi nitrat de pilocarpină;
- produse farmaceutice: soluţie injectabilă de sulfat de atropină 1‰ (fiole 1 mL - SICOMED S.A., România), picături pentru ochi - Apitropin 1% (flacon 10 mL - AMMAN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES C.O. LTD, Iordania);
- electrod selectiv cu matrice PVC de construcţie proprie;
- electrod de referinţă Ag-AgCl;
- electrod saturat de calomel (SCE);
- electrod de sticlă de pH;
- pH-metru electronic Seibold-Wien;
- agitator magnetic;
- cronometru;
- calculator Compaq Deskpro Pentium (pentru prelucrarea datelor).

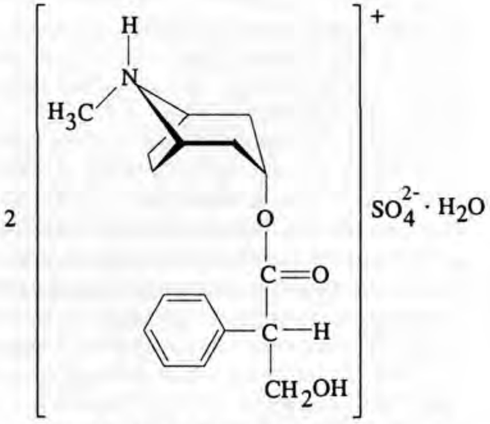


Fig.1. Sulfat de bis - (3 - (2' - fenil - 3'- hidroxipropionil - oxi) - 8 - metil - 8 - azabiciclo (3.2.1.)octan)

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Caracteristici funcţionale

Măsurătorile de potenţial s-au realizat cu ajutorul unei celule electrochimice de tipul:

Electrod Alcaloid$^+$-selectiv ‖ [alcaloid$^+$] = 10^{-5}-10^{-2} mol/L, μ = 0,1 (KNO_3), pH = 4,0 ‖ ESC

Forţa electromotoare a celulei electrochimice este dată de relaţia:

$$E_{(I)} = E_0' + S \log (\text{alcaloid}^+)$$

unde (alcaloid^+) este (atropina^+).

Principalele caracteristici funcţionale ale electrodului realizat şi studiat sunt prezentate în tabelul I.

2. Selectivitatea electrodului

Coeficientul de selectivitate, K, s-a calculat cu ajutorul relaţiei (7):

TABELUL I

Caracteristicile funcţionale ale electrodului cu matrice PVC

Caracteristici funcţionale	Electrod matrice PVC
Domeniul liniar (mol/L)	10^{-5} - 10^{-2}
Limita de detecţie (mol/L)	$3{,}29 \cdot 10^{-6}$
Panta electrodului (mV/decadă de concentraţie)	39,65
Potenţialul standard condiţional (mV)	233,15
Timpul de răspuns (s)	30
Domeniul de pH optim	2 - 5

TABELUL II

Valorile coeficienţilor de selectivitate calculate prin metoda SRINIVASAN şi RECHNITZ

Nr. crt.	Interferent	Coeficient de selectivitate, K
1	K^+	$8{,}30 \cdot 10^{-3}$
2	Na^+	$6{,}90 \cdot 10^{-3}$
3	bromhidrat de homatropină	0,13
4	clorhidrat de scopolamină	$5{,}74 \cdot 10^{-2}$
5	clorhidrat de efedrină	$1{,}36 \cdot 10^{-2}$
6	clorhidrat de papaverină	1,59
7	fosfat de codeină	$1{,}08 \cdot 10^{-2}$
8	nitrat de pilocarpină	$1{,}88 \cdot 10^{-2}$
9	bromura de N-butilscopolamoniu	$3{,}86 \cdot 10^{-2}$

$$K \doteq 10^{\Delta E/S}\cdot\frac{[A^{+}]}{[I^{z+}]}$$

3. Aplicaţii analitice

Metoda potenţiometrică directă

Cantitatea în g de sulfat de atropină din 1000 mL de soluţie, C_p, s-a calculat cu ajutorul relaţiei $C_p = C_x \cdot v \cdot M_r$ unde:

C_x = concentraţia sulfatului de atropină din soluţia probei de analizat, în mol/L (de pe curba de calibrare);

v = volumul de soluţie de analizat (20 mL);

M_r = masa moleculară relativă a sulfatului de atropină (694,8).

TABELUL III

Determinarea sulfatului de atropină din soluţia injectabilă de sulfat de atropină 1‰ prin metoda potenţiometrică directă

Nr. det.	Potenţial (mV)	Concentraţia găsită		Conc. găsită, C_p (g‰)	Conc. medie găsită (g‰)	Regăsirea (%)	Regăsirea medie (%)
		$pC_x = -\log C_x$	$C_x = 10^{-pC_x}$ (mol/L)				
1	68,5	4,1526	$7{,}037\cdot10^{-5}$	0,978	0,971	97,80	97,10
2	68,4	4,1551	$6{,}997\cdot10^{-5}$	0,972		97,20	
3	68,3	4,1576	$6{,}956\cdot10^{-5}$	0,967		96,70	
4	68,5	4,1526	$7{,}037\cdot10^{-5}$	0,978		97,80	
5	68,4	4,1551	$6{,}997\cdot10^{-5}$	0,972		97,20	
6	68,4	4,1551	$6{,}997\cdot10^{-5}$	0,972		97,20	
7	68,3	4,1576	$6{,}956\cdot10^{-5}$	0,967		96,70	
8	68,3	4,1576	$6{,}956\cdot10^{-5}$	0,967		96,70	
9	68,3	4,1576	$6{,}956\cdot10^{-5}$	0,967		96,70	
10	68,3	4,1576	$6{,}956\cdot10^{-5}$	0,967		96,70	

Date statistice: n = 10; S = 0,0045; c_v = 0,46%; tα = 2,26;
x = 0,971; S_x = 0,0014; α = 0,95; A = 0,971 ± 0,003

TABELUL IV

Determinarea sulfatului de atropină din picăturile pentru ochi Apitropin 1% (10‰) prin metoda potenţiometrică directă

Nr. det.	Potenţial (mV)	Concentraţia găsită		Conc. găsită, C_p (g‰)	Conc. medie găsită (g‰)	Regăsirea (%)	Regăsirea medie (%)
		$pC_x = -\log C_x$	$C_x = 10^{-pC_x}$ (mol/L)				
1	108,0	3,1564	$6{,}976\cdot10^{-4}$	9,694	9,680	96,94	96,80
2	108,1	3,1538	$7{,}017\cdot10^{-4}$	9,751		97,51	
3	108,0	3,1564	$6{,}976\cdot10^{-4}$	9,694		96,94	
4	108,0	3,1564	$6{,}976\cdot10^{-4}$	9,694		96,94	
5	108,0	3,1564	$6{,}976\cdot10^{-4}$	9,694		96,94	
6	107,9	3,1589	$6{,}936\cdot10^{-4}$	9,638		96,38	
7	107,9	3,1589	$6{,}936\cdot10^{-4}$	9,638		96,38	
8	107,8	3,1614	$6{,}896\cdot10^{-4}$	9,583		95,83	
9	108,0	3,1564	$6{,}976\cdot10^{-4}$	9,694		96,94	
10	108,0	3,1564	$6{,}976\cdot10^{-4}$	9,694		96,94	

Date statistice: n = 10; S = 0,04605; c_v = 0,48%; tα = 2,26;
x = 9,68; S_x = 0,01456; α = 0,95; A = 9,68 ± 0,033

TABELUL V

Determinarea sulfatului de atropină din soluţia injectabilă de sulfat de atropină 1‰ prin titrare potenţiometrică

Nr. det.	Volumul de soluţie de analizat, v_p (mL)	Volumul de soluţie tetrafenilborat de sodiu 0,001 mol/L, v_e (mL)	Conc. găsită, C_p (g ‰)	Conc. medie găsită, (g ‰)	Regăsirea (%)	Regăsirea medie (%)
1	4,8	6,6	0,955	0,957	95,50	95,70
2	4,9	6,8	0,964		96,40	
3	5,0	6,9	0,958		95,80	
4	4,5	6,2	0,957		95,70	
5	4,0	5,5	0,955		95,50	
6	4,9	6,7	0,950		95,00	

Date statistice: n = 6; S = 0,00459; c_v = 0,48%; tα = 2,57;
x = 0,957; S_x = 0,00187; α = 0,95; A = 0,957 ± 0,005

TABELUL VI

Determinarea sulfatului de atropină din picături pentru ochi Apitropin 1% (10‰) prin titrare potenţiometrică

Nr. det.	Volumul de soluţie de analizat, v_p (mL)	Volumul de soluţie tetrafenilborat de sodiu 0,001 mol/L, v_e (mL)	Conc. găsită, C_p (g ‰)	Conc. medie găsită, (g ‰)	Regăsirea (%)	Regăsirea medie (%)
1	0,5	6,9	9,59	9,66	95,90	96,60
2	0,6	8,4	9,73		97,30	
3	0,7	9,7	9,63		96,30	
4	0,5	7,0	9,73		97,30	
5	0,8	11,1	9,64		96,40	
6	0,9	12,5	9,65		96,50	
7	1,0	13,9	9,66		96,60	

Date statistice: n = 7; S = 0,047937; c_v = 0,50%; tα = 2,45;
x = 9,66; S_x = 0,01812; α = 0,95; A = 9,66 ± 0,044

Rezultatele care s-au obţinut la determinarea cantitativă a sulfatului de atropină cu electrodul selectiv din cele două produse farmaceutice sunt prezentate în tabelele III, IV, V, VI.

Titrarea potenţiometrică

Cantitatea în g de sulfat de atropină din 1000 mL soluţie de analizat, C_p, s-a calculat cu ajutorul relaţiei:

$$C_p = v_e \cdot 0{,}6948/v_p$$

CONCLUZII

S-a realizat şi caracterizat un electrod cu matrice PVC selectiv pentru atropină;

Electrodul construit şi studiat a fost aplicat cu rezultate bune la determinarea cantitativă prin metoda potenţiometrică directă şi prin titrare potenţiometrică a sulfatului de atropină din soluţie injectabilă de sulfat de atropină 1‰ şi din picături pentru ochi Apitropin 1%;

Metodele ce utilizează acest electrod membrană-selectiv sunt precise, sensibile, selective şi rapide.

BIBLIOGRAFIE

1. Ionescu MS, Sitaru S, Baiulescu GE, Coşofreţ VV. Electrozi membrană mepivacaină şi bupivacaină selectivi. *Rev Chim* 1987 ; 3 : 256-258.
2. Li B, Zhang Z, You X, Lu T, Yin G. PVC Membrane Electrodes of Anisodamine-N-Butyl Scopolamine (Hyoscine Butylbromide) and Homatropine. *Analyst* 1988 ; 113 (1) : 57-60.
3. *** *Sensors - A Comprehensive Survey. Chemical and Biochemical Sensors.* Gopel W, Hesse J, Zemel JN, editors. Weinheim, 1991, I (2), 18-26, 177-184.
4. *** *Farmacopeea Română*. ediţia a X-a. Bucureşti : Ed. Medicală, 1993, 172-174.
5. *** *Analytical Profiles of Drug Substances*. Florey K, editor. London : Academic Press Inc Ltd, 1987, 16, 245-291.
6. Luca C. *pH-ul şi aplicaţiile lui*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 1973, 162-170.
7. Srinivasan K, Rechnitz GA. Selectivity Studies on Liquid Membrane Ion Selective Electrodes. *Anal Chem* 1969 ; 41 : 1203-1210.

NOUTĂŢI

PROGNOSTICUL CIROZEI HEPATICE ALCOOLICE

Scopul studiului a fost evaluarea factorilor de prognostic ai bolnavilor cu ciroză hepatică alcoolică. S-au urmărit următorii factori : severitatea bolii hepatice, hemoragia digestivă superioară, infecţia concomitentă cu virusurile B sau C, fumatul, prezenţa hepatitei alcoolice la începutul studiului, precum şi abstinenţa de la alcool pe-parcursul studiului. Într-un studiu de cohortă desfăşurat pe o perioadă de 5 ani, au fost incluşi 122 pacienţi cu ciroză hepatică, consumatori în exces de etanol. Pe parcursul studiului s-au înregistrat 2 decese. Rata de supravieţuire la 5 ani a fost de 43% pentru cei 122 de pacienţi, respectiv 66% în cazul pacienţilor cu ciroză hepatică clasa A Child-Pugh, 50% clasa B şi 25% clasa C. Vârsta, scorul Child-Pugh, hemoragia digestivă, prezenţa AgHBs şi sau Ac antiVHC, fumatul, absenţa markerilor de hepatită alcoolică şi persistenţa consumului de etanol au fost asociate semnificativ cu o mortalitate crescută. Fumatul poate contribui la agravarea procesului cirogen, iar hepatita alcoolică este o cauză potenţial reversibilă de insuficienţă hepatică cu semnificaţie prognostică favorabilă (Pessione F, Ramond MJ, Peters L et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver* 2003 ; 23 : 45-53).

Dana Mitrică

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A MG (II) FOLOSIND CA REACTIV O BAZĂ SCHIFF TIP ONNO

Gladiola Ţântaru, Nela Bibire, V. Dorneanu, Maria Stan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina Chimie analitică şi Analiză instrumentală

SCHIFF BASE TYPE ONNO. SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF MAGNEZIUM (Abstract) : By condensing hydrazide salicylic acid with o-hydroxy carbonilic compounds it was obtained 2 - hydroxy acetophenon - salicyl hidrazina, Schiff base - type ONNO. These Schiff bis bases present a good capacity of complexing the Mg (II) ions. The above mentioned Schiff base forms complex with Mg (II) cation, with maximum absorbance at 386 nm, and molar absorbtivity (ε) = 6.27×10^4 $mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$. The complex with Mg (II) presents a maximum stability at pH = 9.6 - 10.0. The calculated apparent stability constant is K = 3.18×10^3. The absorbance is proportional to Mg (II) concentration in the range of 10 - 60 mg/mL. In this range, the Lambert - Beer law is respected, the linearity coefficient being 0.9818, SD=0.83, RSD = 0.84 (n = 6). The results obtained for spectrophotometric determination of Mg (II) using this Schiff base as reagent were successfully applied to pharmaceutical products containing Mg (II) cation. **Key words** : SCHIFF BASES REAGENTS, SPECTROPHOTOMETRICDETERMINATION

Magneziul, al doilea cation intracelular după K, este ionul activator a peste 300 de enzime având multiple funcţii biologice. Alături de K şi de Ca, Mg joacă un rol esenţial în determinarea fenomenelor electrice de membrană, precum şi în rezistenţa miocardului la diferite agresiuni.

Având în vedere multiplele implicaţii ale Mg asupra organismului uman, propunem o nouă metodă de determinare a acestuia folosind ca reactiv analitic baza Schiff tip ONNO (1).

Prin condensarea hidrazidei acidului salicilic cu compuşi o-hidroxicarbonilici în metanol şi la reflux s-a obţinut 2-hidroxi acetofenon-salicil hidrazina, o bază Schiff de tip ONNO (2). Baza Schiff obţinută este o substanţă cristalină de culoare albă, cu punct de topire = 221-222°C, insolubilă în apă, acetonă, benzen, acetonitril, cloroform, dar solubilă în metanol şi dimetilsulfoxid.

Prin grupările funcţionale din structura sa, baza Schiff prezintă o bună capacitate de complexare a Mg(II), formând un complex cu un maximum de absorbţie la 386 nm.

În această lucrare sunt prezentate rezultatele studiului privind utilizarea bazei Schiff pentru determinarea Mg(II) în domeniul UV.

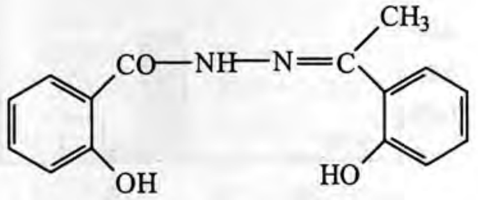


Fig. 1. 2- hydroxy acetophenon - salicyl hidrazina

Metoda este simplă, complexul format cu Mg(II) prezintă un coeficient molar de absorbţie superior altor reactivi ce complexează cationul, descrise în literatură. Astfel complexul format de baza Schiff studiată şi Mg(II) are absorbtivitatea molară $\varepsilon = 6,27 \times 10^4$ $mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$, superior altor complecşi ai Mg(II) cu:

-o-crezolftaleina ce prezintă valoarea $\varepsilon = 2,14 \cdot 10^4 \cdot mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$ (3);

-dibromonitro-arseniazo cu valoarea $\varepsilon = 2,3 \cdot 10^4 \cdot mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$ (4);

-dibromo - o - carboxiclorofosfonaza cu $\varepsilon = 1,94 \cdot 10^4 \cdot mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$ (5);

-8-hidroxi chinoleina cu valoarea $\varepsilon = 1,51 \cdot 10^4 \cdot mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$ (6);

-alizarina S cu $\varepsilon = 7,5 \cdot 10^3 \cdot mol^{-1} \cdot L \cdot cm^1$ (7).

MATERIAL ŞI METODĂ

- **soluţie NH_4OH 0,2 M;**
- soluţie NH_4Cl 0,2 M;
- soluţie standard Mg(II) ce conţine 100 μg/mL Mg(II);
- soluţie reactiv 0,03% (m/v) în metanol p.a.;
- metanol p.a.;
- spectofotometru UV-VIS Hewlett-Packard seria 8453;
- pH-metru MV-84 Seibold-Wien.

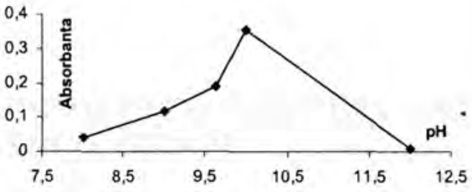


Fig. 2. Influenţa pH-ului asupra reacţiei de complexare, Mg(II)=20μg/mL; R=0,03%(m/v)

Studiul parametrilor de reacţie pentru determinarea spectrofotometrică a Mg(II)

S-a efectuat un studiu analitic asupra reacţiei de complexare stabilind condiţiile optime de lucru:

a) baza Schiff studiată formează cu ionul Mg(II) un complex cu absorbanţa maximă la 386 nm.

b) influenţa pH-ului asupra reacţiei de complexare - s-a urmărit variaţia absorbanţei funcţie de pH, folosind soluţii tampon NH_4OH/NH_4Cl cu pH cuprins între 8,0 - 10,0.

1 mL soluţie Mg(II) ce conţine 20 μg/mL se tratează cu 1mL soluţie tampon NH_4OH/NH_4Cl, 2 mL metanol p.a. şi 1mL reactiv 0,03% (m/v) în metanol. După 10 minute se citeşte absorbanţa faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii.

Reprezentând grafic datele obţinute se observă că pH-ul pentru care reacţia de complexare este totală este cuprins între valorile 9,6-10,0.

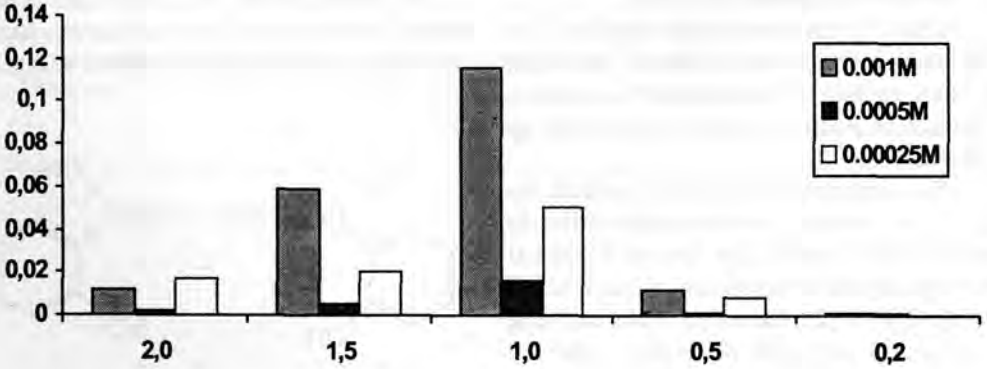


Fig. 3. Reprezentarea grafica a raportului de combinare

c) Raportul de combinare a fost determinat prin metoda seriilor izomolare (fig. 3). Se constată că raportul Mg(II) : L este de 1 : 1.

d) Determinarea constantei de stabilitate şi a coeficientului molar de absorbţie

$\varepsilon = 6,27 \times 10^4$ $mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$

Constanta de stabilitate s-a determinat dupa relaţia (8)

$$\frac{\Delta A}{[X]} = K\Delta\varepsilon\, P_0 - K\Delta A$$

$$\Delta A = A_{complex} - A_{metal} = A_{ligand}$$

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_{complex} - \varepsilon_{metal}$$

X = concentraţia molară a ligandului

P_0 = concentraţia molară în metal

e) Stabilitatea complexului

1 mL soluţie Mg(II) ce conţine 20 μg/mL cation se tratează cu 1 mL tampon NH_4OH/NH_4Cl la pH=10,0, se adaugă 2 mL metanol p.a. şi 1mL reactiv 0,03% (m/v) în metanol. Se constată că după 10 minute complexul format este stabil; valoarea absorbanţei nu s-a modificat esenţial timp de 20-30 minute.

f) Curba de calibrare

Absorbanţa este proporţională cu concentraţia în Mg(II), pentru domeniul 10-60 μg/mL. În acest domeniu legea Lambert-Beer este respectată, coeficientul de variaţie fiind $r^2 = 0,9818$.

Panta dreptei: 0,0025; interceptul cu ordonata: 0,0945.

g) În aceleaşi condiţii de reacţie pentru Mg(II) pot interfera unii cationi, în concentraţie de 20 μg/mL.

TABELUL I

Determinarea constantei de stabilitate a complexului

Nr.	X moli ligand	ΔA	$\varepsilon_{complex}$	$\varepsilon_{Mg} \cdot 10^3$	$\Delta\varepsilon = \varepsilon_{complex} - \varepsilon_{Mg}$	$P_0 \cdot 10^{-4}$	$K \cdot 10^3$
1	$3,75 \cdot 10^{-7}$	0,018756	$4,38 \cdot 10^4$	-6,1946	$4,44 \cdot 10^4$	2,5	3,57
2	$7,5 \cdot 10^{-7}$	0,05252	$6,75 \cdot 10^4$	-2,46	$6,99 \cdot 10^4$	5,0	2,80

TABELUL II

Absorbanţele complecşilor formaţi de baza Schiff cu alţi cationi

Cation	Ni^{2+}	Al^{3+}	Fe^{2+}	Ca^{2+}	Mn^{2+}	Co^{2+}
Absorbanţa	0,3457	0,1870	0,1149	0,0003	0,2715	0,0065

TABELUL III

Determinarea cantitativă a Mg (II) din produse farmaceutice

Produs	Formula	Limite F.R. X	Valoare (g Mg)	Date statistice
Sulfat de magneziu 20%	200 mg/mL $MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,20706 g Mg 0,18734 g Mg	0,20332 0,20556 0,20495	$n=3$; $\alpha=0,95$; $_{\alpha}=4,31$; SD=0,001832; RSD=0,005782 $A=0,20461 \pm 0,002944$
Mylanta	400 mg/5mL $CaCO_3$ 135 mg/5mL $Mg(OH)_2$	0,057886 g Mg 0,054514 g Mg	0,05593 0,05673 0,05655	$n=3$; $\alpha=0,95$; $t_{\alpha}=4,31$; SD=0,0003162; RSD=0,005606 $A=0,05640 \pm 0,00078$

Din datele prezentate în tabelul II se constată că reacţia de complexare a Mg(II) cu baza Schiff studiată este interferată de cationii: Ni(II), Fe(II), Mn(II) şi Al(III).

Fe(II) şi Mn(II) se oxidează la stare superioară când aceste elemente nu mai reacţionează cu ligandul.

Al(III) se complexează cu fluorura de sodiu cu formarea complexului $(AlF_6)^{3-}$ incolor, stabil şi solubil.

Ni(II) şi Fe(II) se pot complexa cu cianuri alcaline.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Determinarea Mg(II). 1 mL soluţie ce conţine Mg(II) în domeniul de concentraţie 10-60 μg/mL se tratează cu 1 mL tampon NH_4OH/NH_4Cl, pH = 10,0, 2 mL metanol p.a. şi 1 mL reactiv 0,03% (m/v) în metanol. Se citeşte absorbanţa complexului format după 10 minute la 386 nm faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii.

Rezultatele obţinute au fost aplicate la determinarea Mg(II) din: Sulfat de magneziu 20% - soluţie injectabilă şi Mylanta - suspensie ce conţine Mg(II) şi Ca(II). Rezultatele obţinute sunt prezentate în tabelul III.

CONCLUZII

În urma studiului întreprins asupra reacţiei de complexare a Mg(II) cu baza Schiff studiată se propune o nouă metodă spectrofotometrică de determinare a acestuia.

Prin parametrii săi, calculul statistic arată că metoda spectrofotometrică în UV este exactă, reproductibilă, cu erori în limitele admise de Farmacopeea Română, ediţia a X-a, pentru formele farmaceutice cu Mg(II).

BIBLIOGRAFIE

1. Wählre D. Polymer Square Planar Metal Chelates for Science and Industry. *Bull Soc Chem Fr* 1993; 127: 64-67.
2. Caşcaval Al. Universitatea "Al.I. Cuza" Iaşi. Brevet 10.50.79, 1996.
3. Zhao RL, Zha LM, Song ZS. *Fenxi-Kexue-Xuebao* 1998; 34 (8): 351-352.
4. Huang YP, Zhang HS, Li XY. *Fenxi-Kexue-Xuebao* 1997; 13 (3): 216-218.
5. Deng FZ, Shi Y, Qian XH, Jia FQ. *Fenxi-Huaxue* 1997; 25 (5): 620.
6. Pan JM, Han WH, Xu ZJ. *Fenxi-Huaxue* 1996; 24 (3): 318-320.
7. Wang L, Yang GY, Yin JY. *Fenxi-Huaxue* 1998; 26 (11): 1409.
8. Harris DC. *Quantitative Chemical Analysis*. 4th edition. WH Freemon and Comp, 1995, 529.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 1

DIN ISTORIA MEDICINEI

DIN TRADIŢIA DIABETOLOGIEI EXPERIMENTALE LA IAŞI

Veronica Colev Luca, Veronica Mocanu
Universitatea de Medicină "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziopatologie

THE HISTORY OF EXPERIMENTAL DIABETES IN IASI (Abstract): Department of Pathophysiology, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania has a long tradition in studying the diabetes mellitus. The series of experimental studies in diabetes was open by Iulius Nitulescu. His work was focused on the carbohydrate metabolism, and the paper entitled "Sur le metabolisme du sucre chez les vieilliards. L'epreuve de l'hyperglycemie alimentaire" was published in 1933. Later, in 1965, Aurel Sneer introduced the experimental model of diabetes mellitus induced by the alloxan. In 1970, it was for the first time in the medical literature when the importance of lysosomal enzyme discharge was revealed in alloxan-induced diabetes. In the early 70s, the factors conditioning the carbohydrate homeostasis were studied. Starting with 1990, the research was directed to investigate the role of microelements, zinc and magnesium, in the pathogenesis of beta cells injury and chronic complications of diabetes mellitus. Since 1993, our studies have been focused on the role of oxidative stress in the pathogenesis of chronic complications of diabetes mellitus. The effects of exogenous antioxidants, probucol and vitamin E, on the carbohydrate and lipid metabolism, on the markers of oxidative stress, and on the platelet activity were investigated in alloxan-induced diabetes. More than 50 scientifical papers on experimental diabetes and four monographs were published in the last 40 years by the researchers of our department. **Key words**: EXPERIMENTAL DIABETES, ALLOXAN, STREPTOZOTOCIN

Cercetările privitoare la diabetul zaharat au o îndelungată tradiţie în cadrul Disciplinei de Fiziopatologie a UMF "Gr.T. Popa" Iaşi, această tematică a reprezentat sursa unor semnificative achiziţii teoretice şi practice, fiind totodată punctul de plecare a numeroase principii terapeutice.

În anul 1933, regretatul academician Prof. Dr. Doc. Iulius Niţulescu a deschis seria lucrărilor având ca obiect de cercetare metabolismul glucidic cu "Sur le metabolisme du sucre chez les vieilliards. L'epreuve de l'hyperglycemie alimentaire" (1). Acest prim pas avea să fie urmat de numeroase alte eforturi ale foştilor colaboratori şi actualului colectiv al disciplinei de Fiziopatologie, îndreptate în particular asupra studiului patogeniei diabetului zaharat.

Odată cu aplicarea de către Profesor Dr. Aurel Sneer, în anul 1965, a modelului de diabet experimental indus prin aloxan, a fost deschisă etapa investigării reproductibile şi fiabile a tulburărilor intime care stau la baza patogenezei diabetului zaharat. În 1969, a fost publicată prima lucrare privind modificările morfologice şi histochimice care apar ca urmare a administrării aloxanului la şobolan (2). A fost astfel posibilă înţelegerea corectă a mecanismelor biochimice a apariţiei diabetului şi, ca urmare, aplicarea terapeutică, pentru prima dată la noi în ţară, a conceptelor de control pe termen lung al glicemiei şi de prevenire a complicaţiilor cronice ale bolii.

Cercetările iniţiate în acea perioadă au avut ca obiect : metodica producerii diabetului experimental aloxanic ; studiul modificărilor insulinemiei ; modificarea glicogenului hepatic ; modificările glutationului redus sanguin ; urmărirea enzimelor lizozomale serice. Pentru prima oară în literatură (1970), s-a evidenţiat importanţa descărcării precoce şi semnificative a unor enzime lizozomale, fosfataza acidă şi catepsina acidă, sub acţiunea aloxanului (3). Aceste date au reprezentat puternice dovezi ale intervenţiei enzimelor lizozomale în procesul de necroză a celulelor beta ale insulelor Langerhans, apărând astfel o nouă verigă patogenică în explicarea mecanismului diabetizării prin aloxan. A fost cercetată, apoi, acţiunea unor substanţe stabilizatoare a membranelor lizozomale, aspirina, clorpromazina, folcisteina.

Începând cu 1970, factorii ce condiţionează homeostazia glicemică au făcut obiectul unor serii de cercetări privind, în special, intervenţia dezechilibrului tiroidian. Aceste cercetări, care au constituit subiectul tezei de doctorat a d-nei Profesor Dr. Veronica Colev Luca (1972), au urmărit : sensibilitatea la insulina exogenă, modificările metabolismelor, variaţiile acidului lactic, activitatea enzimelor serice şi a G-6-P-azei hepatice, cât şi modificarea enzimelor hepatice şi ale glicogenului, în condiţii de distiroidie şi diabet aloxanic la şobolanii Wistar (4,5). În diabetul zaharat asociat cu hipertiroidism, s-a observat creşterea rezistenţei la insulina exogenă, creşterea acizilor graşi liberi (AGL), a acidului lactic sanguin şi a transaminazelor serice (TGP şi TGO) ; concomitent, la nivel hepatic s-a constat creşterea activităţii G-6-P-azei, scăderea LDH şi creşterea succindehidrogenazei ; scăderea activităţii lipazei ; reducerea glicogenului hepatic. Asocierea hipotiroidiei cu diabetul aloxanic a produs scăderea rezistenţei la insulina exogenă, scăderea activităţii G-6-P-azei hepatice şi creşterea încărcării grase a ficatului (6).

Rezultatele cercetărilor experimentale privind efectele modificării statusului tiroidian în diabetul zaharat s-au concretizat în monografia "Diabetul zaharat şi disfuncţiile tiroidiene", autor profesor Dr. Veronica Colev Luca (7).

Asocierea unor factori multipli de risc ar putea contribui la dezvoltarea complicaţiilor cardiovasculare în diabetul zaharat. Efectele combinate ale stresului experimental, indus prin administrare de ACTH şi vitamina D_2, şi diabetului au fost cercetate de colectivul nostru, sub conducerea Profesor Dr. Aurel Şneer. Cercetările, care s-au desfăşurat la sfârşitul anilor 1980, au urmărit modificările lipidelor serice şi hepatice ; modificările indicelui de adezivitate plachetară ; modificările insulinemiei ; ulterior, modificările zincului seric. S-a observat la şobolanii diabetici în condiţii de stres creşterea sensibilităţii animalelor femele la acţiunea aloxanului ; modificările lipidice şi hiperglicemia sunt mai importante ; se înregistrează creşterea indicelui de adezivitate şi hiperinsulinemie mult accentuată ; în sfârşit, depleţie importantă în zinc (8).

În perioada în care Profesor Dr. Aurel Şneer a asigurat conducerea Disciplinei de Fiziopatologie, 1965-1988, a fost realizat un număr de peste 50 lucrări ştiinţifice originale având ca subiect diabetul experimental aloxanic.

Începând cu anul 1990, cercetările colectivului disciplinei de Fiziopatologie, sub conducerea Profesor Dr. Veronica Colev Luca, s-au axat pe investigarea rolului oligoelementelor, zincul şi magneziul, în patogeneza leziunii celulelor beta pancreatice şi a complicaţiilor cronice ale diabetului zaharat. Ţinând cont că zincul stimulează stocarea insulinei cristalizate în celulele beta şi descărcarea insulinei în vena pancreatică, iar pancreasul diabetic este sărac în zinc, s-a trecut la administrea de zinc la animale diabetice în cadrul modelului de diabet aloxanic. Studiile noastre au urmărit creşterea şi apetitul animalelor, modificarea glicemiei, modificarea glicozuriei, hemoglobina glicozilată, indicatorii antioxidanţilor eritrocitari. Au fost înregistrate următoarele : diminuarea hiperglicemiei, greutate şi apetit asemănătoare lotului normal, normoproteinemie (9).

Beneficiile administrării de zinc la animale diabetice au constat şi în : scăderea trigliceridelor ; scăderea colesterolului total ; creşterea HDL-colesterolului ; scăderea LDL-colesterolului ; protecţia Hb împotriva glicozilării ; creşterea activităţii catalazei ; creşterea activităţii glutation-peroxidazei ; creşterea glutationului redus (10).

În cercetările noastre, am luat în considerare şi faptul că zincul reprezintă un microelement constituent important al unei întregi serii de enzime. Prin dozarea valorilor serice ale enzimelor cu nucleu conţinând zinc am căutat existenţa eventualelor corelaţii între evoluţia bolii diabetice şi creşterea sintezei de tromboxan trombocitar ; macro şi microangiopatia diabetică ; transformarea grasă şi fibroza hepatică, des întâlnite în diabet ; nefropatia diabetică, importantă cauză de deces în diabet. La şobolanii cu diabet aloxanic am urmărit : activitatea plachetară ; modificările histologice ale aparatului cardio-vascular ; modificările histologice ale ficatului ; modificările histologice renale. Au fost constatate, prin teste fiabile şi reproductibile, că indicii de adezivitate şi agregabilitate la animale diabetice sunt corectaţi de administrarea de preparate conţinând zinc. Fenomenele degenerative sunt urmate de procese regenerative, în special cu reducerea leziunilor distrofice tubulare şi glomerulare, după administrarea de preparate cu zinc. Aceste cercetări privind acţiunea zincului în diabetul zaharat au constituit subiectul tezei de doctorat a d-nei dr. Magda Bădescu şi s-au concretizat în monografia "Zincul - o speranţă pentru diabetici" (11).

Corectarea deficitului de magneziu înregistrat în cursul diabetului şi urmărirea efectelor metabolice prin determinarea colesterolului total şi lipoproteinelor plasmatice în cursul tratamentului corector au condus la o serie de rezultate, dintre care menţionăm : scăderea colesterolului total, scăderea LDL-colesterolului şi VLDL, creşterea HDL-col şi scăderea trigliceridelor (12).

Din anul 1993, cercetările noastre s-au focalizat asupra studierii rolului stresului oxidativ în patogeneza complicaţiilor cronice ale diabetului experimental. Modelul de diabet aloxanic a fost abordat în mod particular ; am urmărit rolul vitaminei E şi probucolului ca agenţi antioxidanţi. Cunoscându-se că probucolul exercită o puternică acţiune antioxidantă şi un efect hipolipemiant marcat, o parte dintre cercetările noastre au avut ca obiect urmărirea efectelor probucolului : profilul lipidic ; indicele aterogen (colesterol total/HDL-colesterol) ; valoarea malondialdehidei (MDA) ; valorile glicemiei şi glicozuriei. La administrarea de probucol au fost constatate : scăderea MDA ; scăderea colesterolului total ; creşterea HDL-colesterolului ; scăderea indicelui aterogen (13). Suplimentarea cu vitamină E la şobolanii cu diabet aloxanic a condus la scăderea colesterolului total, creşterea HDL colesterolului, creşterea trigliceridelor. Ca urmare a terapiei cu vitamină E la animalele diabtice, indicatorii stresului oxidativ (MDA, superoxiddismutaza şi glutationul redus) s-au normalizat. Urmărirea funcţiilor plachetare la şobolanii diabetici trataţi cu vitamină E prin indicele de adezivitate a reflectat o reducere a disfuncţiei plachetare (6,14,15).

În ultimii ani, am pus la punct şi utilizat cu succes modelul experimental de diabet streptozotocinic, mult superior, diferit de cel aloxanic mai ales prin durata semnificativ prelungită a supravieţuirii animalelor, permiţând experimente subacute şi cronice. Pe baza acestui model am urmărit efectele diverşilor adjuvanţi terapeutici (inhibitori de enzimă de conversie, sedative), analizînd rezultatele şi preconizînd posibile aplicaţii clinice (16). Astfel, fiind cunoscut faptul că diabetul zaharat se asociază frecvent cu hipertensiunea arterială şi că angiotensina II este implicată în patogenia nefropatiei diabetice, am administrat inhibitori ai enzimei de conversie (Enalapril) la loturi de şobolani cu diabet streptozotocinic. Am urmărit proteinuria, examenul morfologic al parenchimului renal şi morfometria glomerulilor renali. Au fost constatate, valorile fiind semnificative statistic, diminuarea proteinuriei, creşterea spaţiilor urinare datorită contracţiei şi distorsiunii glomerulare, precum şi aspecte morfologice la limita normalului.

Pornind de la faptul că diazepamul poate modifica metabolismul lipidic sau glucidic prin acţiune la nivelul receptorilor periferici sau centrali, pe modele experimentale de diabet streptozotocinic am urmărit modificările metabolismului lipidic şi modificările glicemiei în condiţiile administrării de diazepam. Rezultatele obţinute au demonstrat scăderea colesterolului total, scăderea LDL-colesterolului, diminuarea hiperglicemiei la loturile tratate cu diazepam.

În ultimii 10 ani, cercetările în domeniul diabetologiei experimentale realizate de către colectivul de Fiziopatologie, UMF Iaşi, s-au concretizat în peste 20 publicaţii în extenso şi peste 50 lucrări în rezumat, comunicate la numeroase manifestări ştiinţifice naţionale şi internaţionale.

În centrul cercetărilor noastre se află rolul factorilor nutriţionali în modelarea rezistenţei la insulină, stresului oxidativ şi activităţii plachetare în vederea prevenirii obezităţii, diabetului şi bolilor cardiovasculare printr-o alimentaţie sănătoasă.

BIBLIOGRAFIE

1. Nitulescu I., Ornstein I., Sibi M., Sur le metabolisme du sucre chez les vieillards. L'epreuve de l'hyperglycemie alimentaire. *C Rend Soc Biol Paris*, 1933, 114, 1136.
2. Şneer A., Brătianu A., Stroia V., Herşcovici B., Morfologia şi histochimia suprarenalei sub influenţa administrării aloxanului la şobolanului alb, *Studii şi cercetări de embriologie şi citologie*, 1969, VI (2), 169-175.
3. Şneer A., Stroia V., Dinu M., Dughir E., Contribuţii la studiul mecanismului de producere al diabetului aloxanic. Sodiul şi potasiul în sânge şi ficat, eliminarea lor urinară şi a hormonilor corticosteroizi în diabetul aloxanic la şoarece, *Studii şi cercetări de endocrinologie*, 1970, II, 134-145.
4. Stroia V., Moisiu M., Papp E., Dughir E., Şneer A., The activity of glucose-6-phosphat-phosphohydrolase and the modifications in the context of glycogen and free glucose in the liver of the rate receiving tyroxin or methylthiouracil, *Rev Roum d'Endocrinol*, 1972, 5, 315-320.
5. Colev V., Şneer A., Dughir E., Papp E., Influenţa insulinei asupra hiperlactacidemiei din cursul diabetului aloxanic experimental şi a distiroidiilor experimentale, *Rev Med Chir*, 1976, 3, 419-424.
6. Cheţa D., New insights into experimental diabetes, Ed. Academiei, Bucureşti, 2002.
7. Colev Luca V., Diabetul zaharat şi disfuncţiile tiroidiene, Ed. E. Bit, Iaşi, 2000.
8. Dinu M., Colev V., Bădescu M., Dughir E., Dobrescu G., Stanciu J., Modificări metabolice şi vasculare în condiţii de castrare, stres cronic şi diabet experimental la şobolanii tineri, *Rev Med Chir*, 1990, 2, 231-233.

9. Colev V., Bădescu M., Păduraru I., Mîndreci I., Bohotin C., La rélation Zn-troubles métaboliques dans le diabéte sucré expérimental, *Rev Roum Méd Int*, 1994, 32 (1), 71-75.
10. Bădescu M., Păduraru I., Colev V., Şaramet A., Bohotin C., Bădescu L., The relation zinc-lipidic peroxidation in experimental diabetes mellitus, *Rom J Physiol*, 1993, 30 (3-4), 167-71.
11. Bădescu M., Zincul - o speranţă pentru diabetici, Ed. Cantes, Iaşi, 1996.
12. Colev V., Roşca M., Bădescu M., Păduraru I., Ciocoiu M., Şaramet A., Bohotin C., Intervenţia Mg în ameliorarea tulburărilor metabolice din diabetul zaharat experimental, *Rev Med Chir*, 1994, 1-2, 105-108.
13. Colev V., Păduraru I., Vornicu M., Bădescu M., Mocanu V., Ciocoiu M., Şaramet A., Bohotin C., Reducerea dislipidemiei şi a stresului oxidativ în diabetul zaharat experimental tratat cu Probucol,. *Rev Med Chir*, 1997, 1-2, 103-107.
14. Colev V., Bădescu M., Păduraru I., Vornicu M., Mocanu V., Ciocoiu M., Bohotin C., Chicu M., Mustaţă T., The diminution of platelet activity in vitamin E treated diabetic rats,. *Rev Med Chir*, 1998, 1-2, 65-67.
15. Colev Luca V., Mocanu V., Bădescu M., Platelet - lipoprotein interrelation and antioxidant therapy in experimental diabetes, *J Rom Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice*, 2001, 4-5, 54-59.
16. Colev Luca V., Popârda O., Mocanu V., Les effects metabolique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le diabete experimental, *Rev Med Chir*, 2000, 2, 67-71.

NOUTĂŢI

CLORINAREA APEI ŞI RISCUL DE DEFECTE CONGENITALE

Pentru a evalua efectul clorinării apei potabile asupra apariţiei de defecte congenitale la făt, autorii unui studiu realizat în Norvegia au urmărit un lot de 285631 de nou-născuţi în perioada 1993-1998. Riscurile de defecte congenitale în concordanţă cu expunerea la acest factor au fost comparate cu clorinarea bazală şi gradul de culoare al apei (mg Pt/litru) reprezentând cantitatea de materie organică naturală, astfel: expunere înaltă (clorinare, ?20), medie (clorinare, 10-19,9) şi joasă (clorinare, < 10), comparativ cu consumul de apă neclorinată şi cu grad scăzut de culoare, ca şi categorie de referinţă. În analiza regresiei logistice, riscurile oricărui defect congenital (odd ratio OR=1,13; interval de încredere 95% =1,01; 1,25) şi de defecte cardiace (OR=1,37; interval de încredere 95%= 1,00; 1,89), ale sistemului respirator (OR=1,89; interval de încredere 95%= 1,00; 3,58), şi ale tractului urinar (OR=1,46; interval de încredere 95%= 1,00; 2,13) au fost semnificativ asociate cu expunerea înaltă şi medie. În ceea ce priveşte riscul de defecte congenitale specifice, numai riscul de defect septal ventricular a fost semnificativ crescut, cu OR=1,63 (interval de încredere 95% =1,02; 2,58) pentru expunerea medie şi OR=1,81 (interval de încredere 95%= 1,05; 3,09) pentru categoriile cu expunere înaltă. Mai mult, riscul de defecte ale tubului neural au fost corelate proporţional cu gradul de culoare al apei (OR=2,60; interval de încredere 95%= 1,30; 5,26). De asemenea, autorii studiului au constatat o corelaţie semnificativ crescută între consumul de apă clorinată şi riscul de dehiscenţă labială (Hwang BF, Magnus P, Jaakkola JK. Risk of Specific Birth Defects in Relation to Chlorination and the Amount of Natural Organic Matter in the Water Supply. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (4): 374-382).

Alina-Mihaela Manole

TEZE DE DOCTORAT

CONTRIBUŢII LA STUDIUL EFICIENŢEI FLUOROCHINOLONELOR ÎN TERAPIA UNOR BACTERIOZE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Doc. Alla Vâţă
Doctorand : Daniela-Anicuţa Leca

Lucrarea abordează o tematică interesantă şi de actualitate şi se înscrie în preocupările permanente ale cercetătorilor, de optimizare a tratamentului infecţiilor bacteriene.

Introduse relativ recent în ţara noastră, fluorochinolonele şi-au demonstrat superioritatea din punct de vedere al eficienţei terapeutice şi al toleranţei, în condiţiile lărgirii continue a arsenalului terapeutic cu noi substanţe antimicrobiene, dar şi a apariţiei şi creşterii rezistenţei la antibioticele tradiţionale.

În partea generală a tezei, doctoranda a realizat o sinteză a cunoştinţelor actuale privind structura chimică, proprietăţile fizico-chimice, farmacocinetice şi farmacodinamice, clasificarea actuală, mecanismul de acţiune, spectrul antibacterian, rezistenţa la fluorochinolone, indicaţiile clinice, reacţiile adverse şi interacţiunile medicamentoase ale fluorochinolonelor. Sunt prezentate, de asemenea, unele aspecte particulare ale utilizării acestora în insuficienţa renală şi hepatică, la gravide, la vârstnici şi la copii, precum şi un preţios ghid al principalelor fluorochinolone utilizate în practica terapeutică.

Partea personală cuprinde, în trei capitole, rezultatele studiului efectuat de doctorandă asupra eficienţei fluorochinolonelor în tratamentul salmonelozelor netifoidice, febrei tifoide şi infecţiilor urinare.

Justificat alese pentru tratamentul a 245 copii cu salmoneloză netifoidică (majoritatea imunodeprimaţi, polispitalizaţi, proveniţi din focare epidemice nosocomiale), dat fiind multirezistenţa la antibiotice a tulpinilor izolate, fluorochinolonele utilizate au demonstrat o eficienţă terapeutică superioară, rezultată din ritmul rapid de normalizare a parametrilor clinici şi procentul ridicat de negativare a coproculturilor.

În studiul retroprospectiv referitor la eficienţa comparativă a ciprofloxacinei, cotrimoxazolului, cloramfenicolului şi ampicilinei în terapia a 52 pacienţi cu febră tifoidă, autoarea atrage atenţia că, deşi sunt mai eficiente din punct de vedere al normalizării parametrilor clinici, fără recăderi, complicaţii, portaj cronic, fluorochinolonele ar trebui utilizate în această indicaţie doar în cazurile de „import", cu tulpini multirezistente la antibiotice.

Ultimul capitol cuprinde rezultatele unui studiu prospectiv care analizează eficienţa fluorochinolonelor în terapia a 451 cazuri cu infecţii urinare. Autoarea apreciază diferenţiat parametrii clinici şi paraclinici de eficienţă, în funcţie de localizarea infecţiei urinare şi fluorochinolona utilizată, evidenţiind, de asemenea, aspectele clinico-evolutive ale infecţiilor urinare cu germeni rezistenţi la fluorochinolone.

Teza de doctorat se remarcă prin conţinutul ştiinţific bogat şi variat, şi evidenţiază spiritul analitic al autoarei în prelucrarea statistică şi interpretarea rezultatelor, ca şi capacitatea de sinteză a informaţiilor teoretice acumulate.

Doctoranda a realizat primul studiu amplu din România, referitor la eficienţa fluorochinolonelor la copii. Prin analiza minuţioasă a reacţiilor adverse, lucrarea constituie un studiu de farmacovigilenţă.

STUDIU PRIVIND BETA-LACTAMAZELE INDUCTIBILE ŞI BETA-LACTAMAZELE CU SPECTRU EXTINS LA ENTEROBACTERIACEAE CIRCULANTE ÎN ESTUL ROMÂNIEI

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Dumitru Buiuc
Doctorand : Cristina-Gabriela Tuchiluş

Amploarea fenomenului de rezistenţă la agenţii antimicrobieni face necesară recunoaşterea de către medicul practician a tulpinilor bacteriene producătoare de β-lactamaze cu spectru extins, cu implicaţii practice în alegerea unei terapii adecvate.

Scopul studiiului a fost de a cerceta prin metode performante epidemiologia β-lactamazelor cu spectru extins la enterobacteriaceele circulante în estul României.

Stabilirea profilului enzimatic şi a punctului lor izoelectric contribuie la formarea unei imagini de ansamblu a β-lactamazelor cu spectru extins circulante în ţara noastră.

Teza este structurată în două parţi : prima cu şapte scurte capitole dense în conţinut, este o revistă a literaturii, a doua cuprinde în patru capitole cercetările personale. Lucrarea are o iconografie clară, bogată (70 tabele, 2 diagrame şi 63 figuri) şi bine inserată în text.

Primul capitol din partea personală prezintă *lotul de studiu*, constituit din 1068 de enterobacterii, din care am selectat, pe baza criteriilor NCCLS, 141 de tulpini posibil producătoare de β-LSE.

Pentru detectarea β-LSE sunt disponibile o serie de teste a căror eficienţa am analizat-o comparativ : antibiograma prin metoda diluţiilor în agar Mueller-Hinton, stabilirea fenotipurilor de rezistenţă conform criteriilor "citirii interpretative", testul dublului disc, testul tridimensional direct şi indirect, antibiograma realizată în sistemul automat miniAPI. Am subliniat avantajele sitemului miniAPI cu programul său Expert de citire şi interpretare a rezultatelor antibiogramei. Acest sistem conţine soft-uri specializate în recunoaşterea fenotipurilor rare sau imposibile, oferind rezultate care permit schimbarea tratamentului antimicrobian.

Testele de detectare a beta-lactamazelor cu spectru extins au fost urmate de *teste pentru caracterizarea beta-lactamazelor*. În focuzarea izoelectrică, developarea cu nitrocefin dă posibilitatea evidenţierii producătorilor de β-lactamaze multiple, comparativ cu developarea cu soluţie iodo-iodurată.

Ultimul capitol al părţii personale este destinat β-*lactamazelor inductibile*, depistate prin două metode : aproximarea cu discuri şi încorporarea inductorului în agar.

Concluziile generale vizează, pe rând, toate aspectele metodologice şi tehnice care au stat la baza realizării acestui studiu complex, stadiul prezent al rezistenţei enterobacteriilor la antibioticele beta-lactamice în general şi la noile cefalosporine în special, perspectivele sumbre care ne aşteaptă dacă nu vom proceda imediat la utilizarea restrictivă şi inteligent controlată prin laborator a cefalosporinelor de generaţia a 3-a. Subliniez în mod deosebit concluzia care se referă la necesitatea stringentă a competenţei de *antibioterapeut* în toate spitalele confruntate cu terapia antiinfecţioasă. Mulţi microbiologi şi mulţi clinicieni fac fata astăzi cu greu succesiunii în avalanşa mecanismelor şi fenotipurilor de rezistenţă a bacteriilor la antibiotice, care nu poate fi stapânită decât prin tot mai multe testări suplimentare antibiogramei de rutină şi printr-o subtilă interpretare a rezultatelor de laborator şi transpunerii lor în decizie terapeutică.

EVALUAREA ROLULUI ANTRENAMENTULUI FIZIC ÎN TRATAMENTUL RECUPERATOR AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENŢIALE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. George Ioan Pandele
Doctorand : Silvia Chiriac

Lucrarea şi-a propus cercetarea efectelor antrenamentului fizic asupra tensiunii arteriale la pacienţii cu hipertensiune arterială uşoară şi moderată, cu sau fără tratament farmacologic, cât şi asupra factorilor de risc clasici şi a altor factori de risc precum stresul oxidativ.

În partea generală sunt prezentate mecanismele patogenice ale bolii şi mijloacele de tratament nefarmacologic.

Partea personală se bazează pe o analiză de tip prospectiv a 130 de pacienţi cu HTA uşoară şi moderată monitorizaţi 12 luni, care au fost împărţiţi în 3 grupe cu abord terapeutic diferenţiat: un prim lot tratat exclusiv prin regim alimentar şi exerciţiu fizic supravegheat în condiţii de spitalizare şi ambulator, al doilea lot cu tratament mixt asociind exerciţiul fizic medicaţiei antihipertensive şi un grup martor tratat exclusiv medicamentos.

Autoarea realizează o evaluare a importanţei hipertensiunii arteriale ca boală cardiovasculară cu impact populaţional considerabil, prezintă metodologia de lucru, evidenţiindu-se ca element original elaborarea unei fişe tip cuprinzând mai mulţi parametri clinico - anamnestici, evaluări de constante umoral-biochimice corelate direct riscului metabolic aterogen, electrocardiograma de repaus şi efort, monitorizarea ABPM, examenul ecocardiografic şi ecografic vascular Doppler.

Programul de exerciţii fizice s-a dovedit eficient în reducerea tensiunii arteriale atât pentru grupul cu HTA uşoară, cât şi pentru cei cu HTA moderată, rezultatele cele mai bune fiind obţinute la grupul care a asociat exerciţiul fizic tratamentului farmacologic. Exerciţiul fizic dinamic de intensitate moderată, a determinat concomitent o influenţă favorabilă asupra factorilor de risc şi ameliorând starea psihoafectivă a pacienţilor. Cercetarea evidenţiază importanţa testării de efort în perspectiva integrării în programul de antrenament fizic.

Toate cele trei grupe studiate au exprimat o scădere a masei şi a indexului de masă VS, rezultate superioare obţinându-se la pacienţii obezi integraţi programului de antrenament fizic la care s-a realizat concomitent o reducere a greutăţii corporale.

Ca element de originalitate al tezei se remarcă rolul antrenamentului fizic individualizat asupra activităţii antioxidante care s-a ameliorat, ca şi corelaţia pozitivă între grosimea intimă-medie (GIM) la nivel carotidian şi unii factori de risc cardiovasculari, GIM reprezentând un marker în evaluarea extinderii procesului aterosclerotic şi a riscului cerebrovascular în HTA.

Concluziile finale reflectă obiectivitatea ştiinţifică în culegerea şi interpretarea rezultatelor cercetării personale cu raportare constantă la datele existente în literatura de specialitate şi poate fi considerată un ghid util celor interesaţi în abordul terapeutic modern şi corect al bolnavului hipertensiv.

Rezultatele studiului susţin importanţa introducerii antrenamentului fizic în tratamentul hipertensiunii arteriale de stadiul I ca metodă unică terapeutică şi valoarea de complementaritate pentru stadiul II de evoluţie a tensiunii arteriale.

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE, MORFOLOGICE ŞI MEDICO-LEGALE ÎN MOARTEA SUBITĂ A ADULTULUI

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Gh. Scripcaru
Doctorand : Carmen Grigoriu

Studiul nostru îşi propune să abordeze, sub mai multe aspecte un subiect care la ora actuală nu face numai obiectul de studiu al medicinii legale, el fiind larg dezbătut de întreaga lume medicală.

Alegerea morţii subite ca temă de studiu credem că este foarte întemeiată deoarece ea este o problemă puţin abordată la noi în ţară şi fără o raportare la nivel naţional. Încercările de a analiza acest subiect sunt puţine şi timide, neexistând un program de colaborare multidisciplinară şi nici un program naţional de cercetare şi prevenire.

Studiul de faţă îşi propune identificarea şi descrierea factorilor de risc ai morţii subite cu scopul de a observa dacă există un anumit tip de populaţie predispusă la a dezvolta o moarte subită ; de a propune o definiţie standardizată a acestui concept, cel puţin la nivelul sectorului de medicină legală în vederea codificării acestui tip de deces ; să propună o manieră de studiu sistematic a morţii subite cu respectarea unui protocol de investigare a acestor cazuri ; să atragă atenţia asupra faptului că un diagnostic postmortem bine stabilit poate constitui o modalitate de prevenţie a morţii subite cu determinism genetic.

Cercetarea epidemiologică arată magnitudinea fenomenului morţii subite, polimorfismul lezional al morţii subite şi multitudinea factorilor implicaţi în patogenia acestor decese. Din 5.571 autopsii efectuate la Institutul medico-legal Iaşi în perioada ianuarie 1997-decembrie 2001 au fost selectate un lot de 618 cazuri de moarte subită la adult. Moartea subită reprezintă o „cauză majoră" de deces la adult, ea având o incidenţă de 11% din totalul autopsiilor medico-legale. În studiul nostru, patologia cardiovasculară este principala cauză de moarte subită la adult cu un procent de 60% şi este urmată de patologia respiratorie, digestivă şi neurologică. Datorită frecvenţei sale, moartea subită cardiacă a făcut obiectul unei analize statistice mai detaliate.

Studiul morfologic a aprofundat analiza cazurilor de moarte subită cardiacă la adultul tânăr cu scopul de a observa tipul patologiei implicate la această categorie de vârstă. Acest studiu a descris spectrul leziunilor observate la un grup de 32 cazuri de moarte subită cardio-vasculară. S-a constatat că patologia coronariană, în special cea aterosclerotică, deţine locul întâi ca frecvenţă totuşi cu o incidenţă ceva mai scăzută decât în lotul analizat retrospectiv. De asemenea, lucrarea subliniază absenţa unui paralelism anatomoclinic care poate ajunge in extremis până la absenţa totală a simptomatologiei clinice în condiţiile în care există leziuni cardiace majore.

Lucrarea de faţă arată importanţa stabilirii unui diagnostic postmortem de acurateţe care să poate constitui un element de prevenţie a morţii subite cardiace în afecţiunile cu determinism genetic prin screening familial. Asocierea studiilor morfo-clinice cu cele medico-legale poate oferi o imagine realistă şi cuprinzătoare despre amploarea fenomenului morţii subite cardiace. Pentru acurateţea diagnosticului de moarte subită este esenţială colaborarea strânsă dintre clinician, morfopatolog şi legist .

COMPLICAŢIILE HEMORAGIEI SUBARAHNOIDIENE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Felicia Ştefanache
*Doctorand : **Doina Emanuela Lazăr***

Graţie neuroimagisticii moderne este posibilă stabilirea diagnosticului de HSA încă din primele ore de la debut. Alegerea ca subiect de studiu a „Complicaţiilor HSA" a avut drept scop o mai bună cunoaştere a acestora, a frecvenţei lor, a cauzelor ce le favorizează apariţia, a particularităţilor lor clinice, precum şi a posibilităţilor terapeutice.

În lucrarea de faţă am studiat 195 bolnavi diagnosticaţi cu HSA netraumatică, internaţi în Secţia de Neurologie a Spitalului Judeţean Bacău în perioada 1 ian 1996 - 1 sept 2001 şi investigaţi în Clinica de Neurologie a Spitalului nr.3 Iaşi.

Complicaţiile HSA au fost grupate în neurologice şi medicale. Pentru fiecare tip de complicaţie în parte am analizat : tipul etiologic de HSA în care apare, momentul producerii, factorii precipitanţi şi modul cum prevenirea şi tratamentul complicaţiei s-au suprapus peste protocolul ideal de diagnostic clinic şi paraclinic.

HSA reprezintă 17% din totalul AVC hemoragice.

HSA poate avea cauze primare (63,59%), cauze secundare (10,26%) şi cauze necunoscute (26,15%)

Încadrarea clinică a pacienţilor cu HSA din lotul analizat s-a realizat după scala Hunt-Hess

În cursul evoluţiei HSA pot apare complicaţii neurologice şi medicale. Vasospasmul cerebral şi resângerarea sunt responsabile de apariţia dizabilităţilor neurologice grave şi a unui număr mare de decese.

Resângerarea s-a produs în 27,69% din cazuri, predominând în HSA anevrismală, manifestându-se frecvent în intervalul 7-14 zile.

Vasospasmul cerebral a fost întâlnit în 26,15% din cazuri, predominând în HSA anevrismală. Vasospasmul a fost frecvent întâlnit în intervalul 4-14 zile de la debutul HSA. Am constatat existenţa unei corelaţii strânse între cantitatea de sânge din spaţiul subarahnoidian, vizualizată pe CT, apreciată după scala Fisher şi severitatea vasospasmului. Monitorizarea TCD a segmentului M1 al ACM a evidenţiat o creştere a VM în ACM sugestivă pentru dezvoltarea vasospasmului cerebral. 70% din pacienţii cu HSA anevrismală au primit tratament cu anticalcice, observându-se un efect benefic asupra bolnavilor încadraţi în gradul III-IV scala H-H.

Complicaţiile medicale mai frecvente au fost : cele respiratorii 25,1%, cardiovasculare 16,4%, urinare 17,4%, hidroelectrolitice 4,1%, gastrointestinale 1,03%.

În HSA prin ruptură anevrismală diagnosticarea angiografică s-a efectuat în medie după 10 zile.

Pacienţii cu HSA prin ruptură anevrismală au fost supuşi algoritmului de decizie chirurgicală.

Momentul operator a fost în medie la 14-21 zile de la debutul afecţiunii (delayed surgery)

Decesul prin complicaţii neurologice şi medicale în HSA este de 23,59%, din care prin resângerare 39,13%, vasospasm 23,9%, HIP 8,7%, hidrocefalie internă 4,35% şi prin complicaţii medicale 23,91%.

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR.
VALERIU RUGINĂ
(17 august 1926 - 14 ianuarie 2003)

S-a stins din viaţă la 14 ianuarie 2003, Prof. univ. dr. *VALERIU RUGINĂ*, distins cadru didactic la Catedra de Sănătate Publică şi Management, cercetător de valoare care a contribuit prin întreaga sa activitate la dezvoltarea învăţământului medical ieşean şi la formarea a numeroase generaţii de medici.

Născut la 17 august 1926, în localitatea Hermeziu-Trifeşti, judeţul Iaşi, a absolvit liceul teoretic din Bârlad în 1945 şi Facultatea de Igienă a Institutului de Medicină şi Farmacie Iaşi, în anul 1951.

În activitatea didactică prof.dr. Valeriu Rugină a parcurs prin concurs toate etapele, fiind preparator la Catedra de Biostatistică şi Demografie a Institutului de Medicină şi Farmacie Iaşi (1950 - 1955), asistent universitar, şef de lucrări, conferenţiar titular prin concurs la disciplina de Medicină Socială (1974), profesor universitar şi şef al Disciplinei de Sănătate Publică şi Management - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi.

În reţeaua sanitară a funcţionat ca medic specialist boli infecţioase (1959), medic specialist sănătate publică (1960), medic primar sănătate publică (1963), medic primar boli infecţioase (1965), medic primar gr. I - sănătate publică (1976).

Din anul 1980 până în anul 1992, a condus cu deosebită competenţă Institutul de Sănătate Publică Iaşi. Sub conducerea domniei sale s-au pus bazele epidemiologiei de mediu şi s-au desfăşurat studii epidemiologice populaţionale de referinţă nu numai pentru zona Moldovei, ambele domenii completând şi continuând activităţi de tradiţie.

Ca om de sănătate publică şi cadru didactic, Prof. dr. Valeriu Rugină a desfăşurat o activitate ştiinţifică extrem de bogată, cuprinzând preocupări privind studiul unor probleme de igienă şi medicină socială, sănătate publică şi management sanitar, igiena mediului ambiant, igienă şcolară, statistică epidemiologică, epidemiologia bolilor netransmisibile, economie sanitară, conducerea serviciilor de sănătate, educaţie pentru sănătate, introducând metodologii moderne de prelucrare a datelor statistice pe care le-a împărtăşit cu dăruire tuturor, colegi sau studenţi.

Pasiunea sa pentru cercetare, calităţile didactice deosebite, însoţite de grija permanentă pentru perfecţionare au stat la baza elaborării unui număr impresionant de materiale didactice : ghid pentru lucrări practice de medicină socială adresate studenţilor şi tinerilor specialişti de sănătate publică, curs de medicină socială, elaborarea de tehnici de examinare a studenţilor, realizată cu ajutorul unui chestionar cu 150 întrebări cu răspunsuri multiple, metodă obiectivă şi unitară de apreciere a cunoştinţelor studenţilor.

Prof. dr. Valeriu Rugină s-a impus în mod decisiv ca o personalitate complexă în domeniul sănătăţii publice şi managementului sanitar, atât ca dascăl în cadrul Universităţii de Medicină şi Farmacie Iaşi, cât şi ca director a Direcţiei Sanitare şi a Institutului de Sănătate Publică Iaşi.

A participat cu referate şi comunicări la numeroase congrese şi manifestări ştiinţifice internaţionale.

Ca o recunoaştere a valorii sale incontestabile a fost membru a numeroase societăţi ştiinţifice medicale. În anul 1990 a devenit membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Probitatea sa ştiinţifică, uriaşa putere de muncă dublată de capacitatea aparte de a sintetiza, organiza şi aprofunda datele l-au ajutat să desfăşoare o serie de activităţi administrative legate de funcţionarea diferitelor foruri şi organizaţii ştiinţifice.

Astfel, a fost secretar al secţiei de igienă a S.S.M. Iaşi (1953 - 1965), membru în colegiul editurii medicale Bucureşti (1964 - 1966), vicepreşedinte al Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi (1968 - 1974), membru în comitetul secţiei de igienă a filialei U.S.S.M.Iaşi (1968 - 1975), membru în colectivul de redacţie a Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi (1968 - 1975), membru în colegiul Ministerului Sănătăţii (1967 - 1973), deputat în Consiliul Popular Judeţean Iaşi (1968 - 1975), preşedintele comisiei judeţene de Cruce Roşie (1967 - 1972), membru în Comisia judeţeană de sistematizare a localităţilor rurale şi urbane (1970 - 1975), membru în comisia de specialişti a Ministerului Sănătăţii pentru prognoză, organizare şi evaluare (1970 - 1974).

A participat ca expert privind problemele majore de sănătate pe teritoriul Moldovei, fiind coordonator al activităţii de promovare a sănătăţii şi educaţiei pentru sănătate pentru cele opt judeţe ale Moldovei, precum şi în diverse comisii pentru examene şi concursuri de medici specialişti în domeniul medicinei preventive.

Numeroase generaţii de studenţi şi specialişti în domeniul medicinei preventive au beneficiat de sprijinul şi îndrumarea prestigioasă a prof.dr. Valeriu Rugină.

A fost îndrumător ştiinţific a numeroase lucrări de diplomă ale absolvenţilor U.M.F Iaşi.

Paralel cu activitatea ştiinţifică şi didactică, Prof. dr. Valeriu Rugină a desfăşurat şi o prestigioasă activitate social - culturală manifestată prin educaţie pentru sănătate sub toate formele (conferinţe, simpozioane, publicaţie de broşuri şi articole educativ sanitare).

Disponibilităţile sale creatoare i-au permis să se implice într-o activitate deosebit de vastă de cercetare ştiinţifică, didactică şi social-culturală, calităţile sale fiind recunoscute şi apreciate.

A condus realizarea a numeroase teze de doctorat, cu o mare varietate tematică.

S-a dedicat întru totul activităţii profesionale, fiind pentru toţi cei care l-au cunoscut un model demn de urmat.

Cei care l-au cunoscut şi foştii colaboratori, l-au însoţit pe ultimul drum, ca un ultim omagiu adus persoanei şi personalităţii sale.

Dr. Georgeta Zanoschi

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei *nu vor fi acceptate*. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenţie instrucţiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaţionale.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării ariticolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 12 pcts.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE, et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM.Ion channels and disease, *San Diego, London : Academic Press*, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG, editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0) dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Gr. T. Popa în laborator

(fotografie preluată din „Reforma spiritului", pag. 265, v. editorial)